# THÈSE
# POUR LE DOCTORAT
## EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1926

# THÈSE

N°.....

POUR

## LE DOCTORAT EN MEDECINE

PRÉSENTÉE PAR

**René-Lucien JUMELLE**

Né le 28 Octobre 1899, à Marseille (B.-du-R.)

# Les Huiles de Chaulmoogra

**Leurs Origines, leurs Caractères et leur Mode d'action**

*Président de Thèse :* M. le Professeur BEZANÇON

ORLÉANS
IMPRIMERIE HENRI TESSIER
8 *bis* ET 8 *ter*, RUE DU FAUBOURG-MADELEINE

1926

# LE DOYEN . . . M. ROGER.

## I. — PROFESSEURS

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | NICOLAS. |
| Anatomie médico-chirurgicale | CUNÉO. |
| Physiologie | ROGER. |
| Physique médicale | STROHL. |
| Chimie organique et chimie générale | DESGREZ. |
| Bactériologie | N... |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale | BRUMPT. |
| Pathologie et thérapeutique générales | Marcel LABBÉ. |
| Pathologie médicale | SICARD. |
| Pathologie chirurgicale | LECÈNE. |
| Anatomie pathologique | ROUSSY. |
| Histologie | PRENANT. |
| Pharmacologie et matière médicale | N... |
| Thérapeutique | CARNOT. |
| Hygiène | Léon BERNARD. |
| Médecine légale | BALTHAZARD. |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | MÉNÉTRIER. |
| Pathologie expérimentale et comparée | N... |
| Clinique médicale | GILBERT.<br>BEZANÇON.<br>ACHARD.<br>WIDAL. |
| Hygiène et clinique de la première enfance | MARFAN. |
| Clinique des maladies des enfants | NOBÉCOURT. |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale | H. CLAUDE. |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | JEANSELME. |
| Clinique des maladies du système nerveux | GUILLAIN. |
| Clinique des maladies infectieuses | TEISSIER. |
| Clinique chirurgicale | DELBET.<br>HARTMANN.<br>LEJARS.<br>GOSSET. |
| Clinique ophtalmologique | TERRIEN. |
| Clinique urologique | LEGUEU. |
| Clinique d'accouchements | COUVELAIRE.<br>BRINDEAU.<br>JEANNIN. |
| Clinique gynécologique | J.-L. FAURE. |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | OMBRÉDANNE. |
| Clinique thérapeutique médicale | VAQUEZ. |
| Clinique oto-rhino-laryngologique | SEBILEAU. |
| Clinique thérapeutique chirurgicale | DUVAL. |
| Clinique propédeutique | SERGENT. |
| Professeur sans chaire | ROUVIÈRE. |

## II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

| MM. | |
|---|---|
| ABRAMI | Pathologie médicale. |
| ALGLAVE | Pathologie chirur icale. |
| AUBERTIN | Pathologie médicale. |
| BASSET | Pathologie chirurgicale. |
| BAUDOUIN | Pathologie médicale. |
| BINET | Physiologie. |
| BLANCHETIÈRE | Chimie biologique. |
| BRANCA | Histologie. |
| BRULÉ | Pathologie médicale. |
| BUSQUET | Pharmacologie et matière médicale. |
| CADENAT | Pathologie chirurgicale. |
| CHAMPY | Histologie. |
| CHIRAY | Pathologie médicale. |
| CLERC | Pathologie médicale. |
| DEBRÉ | Hygiène. |
| I. DE JONG | Anatomie pathologique. |
| DUVOIR | Médecine légale. |
| ÉCALLE | Obstétrique. |
| FIESSINGER | Pathologie médicale. |
| FOIX | Pathologie médicale. |
| GARNIER | Pathologie expérimentale. |
| HARVIER | Pathologie médicale. |

| MM. | |
|---|---|
| HEITZ-BOYER | Urologie. |
| HOVELACQUE | Anatomie. |
| JOYEUX | Parasitologie. |
| LABBÉ (Henri) | Chimie biologique. |
| LARDENNOIS | Pathologie chirurgicale. |
| LE LORIER | Obstétrique. |
| LEMAITRE | Oto-rhino-laryngologie. |
| LEMIERRE | Pathologie médicale. |
| LÉVY-SOLAL | Obstétrique. |
| LHERMITTE | Pathologie mentale. |
| LIAN | Pathologie médicale. |
| MATHIEU | Pathologie chirurgicale. |
| METZGER | Obstétrique. |
| MOCQUOT | Pathologie chirurgicale. |
| MONDOR | Pathologie chirurgicale. |
| MOURE | Pathologie chirurgicale. |
| MULON | Histologie. |
| PHILIBERT | Bactériologie. |
| RIBIERRE | Pathologie médicale. |
| RICHET Fils | Physiologie. |
| TANON | Pathologie médicale. |
| VAUDESCAL | Obstétrique. |
| VERNE | Histologie. |
| VILLARET | Pathologie médicale. |

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

### pour le service des examens

| MM. | |
|---|---|
| GOUGEROT | Pathologie médicale. |
| GUÉNIOT | Obstétrique. |
| M. RETTERER | Histologie. |

## IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

### à titre permanent

| MM. | | MM. | |
|---|---|---|---|
| AUVRAY | Clinique chirurgicale. | LÉRI | Clinique médicale. |
| CHEVASSU | Clinique chirurgicale. | LŒPER | Clinique médicale. |
| LAIGNEL-LAVASTINE | Clinique médicale. | PROUST | Clinique chirurgicale. |
| LEREBOULLET | Clinique médicale infantile. | RATHERY | Clinique médicale. |
| | | SCHWARTZ | Clinique chirurgicale. |

## V. — CHARGÉS DE COURS

| | |
|---|---|
| MM. MAUCLAIRE, agrégé | Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes. |
| FREY | Stomatologie. |
| CHAILLEY-BERT | Éducation physique. |
| LEDOUX-LEBARD | Radiologie clinique. |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MA MÈRE

A MON PÈRE

LE PROFESSEUR H. JUMELLE

Correspondant de l'Institut

*Que mes chers Parents veuillent bien trouver ici un faible témoignage de ma bien vive tendresse et de ma profonde reconnaissance.*

A M. LE PROFESSEUR BEZANÇON

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Membre de l'Académie de Médecine

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.*

Hommage de respectueuse gratitude.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE MARSEILLE

M. le Professeur ALEZAIS

M. le Docteur PAGLIANO

M. le Professeur ODDO

M. le Professeur BOINET

M. le Professeur IMBERT

M. le Professeur ROGER

M. le Professeur OLMER

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

M. le Professeur BRINDEAU

M. le Professeur TEISSIER

M. le Professeur SEBILEAU

M. le Professeur LEGUEU

M. le Docteur LESNE

M. le Docteur RAVAUT

*Qui m'ont guidé dans mes études médicales.*

Mes vifs sentiments de reconnaissance.

# LES HUILES DE CHAULMOOGRA

Leurs Origines

Leurs Caractères et leur Mode d'action

# INTRODUCTION

Les propriétés curatives de l'huile de chaulmoogra dans le traitement de la lèpre sont connues en Asie tropicale depuis la plus haute antiquité. Les anciens textes sacrés de la Birmanie rapportent que, avant même la fondation du boudhisme, et, par conséquent, plusieurs siècles avant notre ère chrétienne, un roi du pays se serait volontairement exilé et retiré dans la profondeur des forêts, parce qu'il était atteint du terrible mal ; mais, dans la retraite qu'il s'était imposée, il aurait été guéri par l'huile de chaulmoogra, et, une jeune lépreuse de grande beauté ayant usé avec un égal succès du même remède, il l'aurait épousée. Reprenant le pouvoir, il aurait ainsi rétabli sa dynastie *.

Cette légende, si c'en est une, prouve bien, tout

* Ce roi de Birmanie ne serait pas, dans la péninsule indo-chinoise, le seul roi qui ait été jadis atteint de l'effroyable maladie. Dans ses *Nouveaux mélanges asiatiques* (1829), Abel Rémusat, dans le chapitre consacré au Cambodge, écrit, à propos de la lèpre en cette contrée : « Il y a eu un roi qui en a été affligé ; ses sujets ne s'en sont pas effrayés.

au moins, que, dans le pays où l'on récolte les graines du chaulmoogra, l'emploi de l'huile contre la lèpre remonte, dans la croyance indigène, à une époque immémoriale.

Il reste, d'ailleurs, admis encore aujourd'hui — et avec raison, comme va le démontrer la suite de cette étude — que l'huile de chaulmoogra n'est pas un de ces prétendus médicaments, à efficacité imaginaire, dont était si riche notre ancienne pharmacopée ou auxquels continuent à avoir recours les primitifs de tous les pays, même des plus civilisés.

Si quelques insuccès ont parfois fait mettre en doute, sa réelle valeur, ils ont été vraisemblablement dus la plupart du temps, soit à une confusion dans les huiles employées, soit à une mauvaise préparation de ces huiles ou de leurs dérivés.

Entre autres attestations déjà relativement anciennes — et nous citerons plus loin les plus récentes — publiées par des médecins persuadés des bons effets de l'huile de chaulmoogra, on peut mentionner celles des docteurs Leclerc et Vinson, qui, médecins de la Marine française, traitèrent en 1878 quelques cas de lèpre à la Réunion, et celle aussi de John Hillis, médecin-chef de la Léproserie de la Guyane Britannique, qui, en 1882, dans la *Therapeutical Gazette*, rapportait des cas par lui observés où toute trace du mal avait disparu. L'huile avait été donnée par John Hillis en usage interne, aux doses de 10 gouttes, en émulsion avec du lait ; un liniment de 1 partie d'huile de chaulmoogra et 15 parties d'huile d'olive

avait, en outre, été appliqué sur les éruptions et toutes les parties malades.

Et c'est bien là toujours l'opinion dominante que l'huile de chaulmoogra constitue un médicament précieux contre un fléau qui, après avoir été une des grandes endémies du moyen âge, ne nous préoccupe plus guère en Europe, où les cas sont devenus très rares et sont isolés, mais ne laisse pas aussi indifférent dans les pays chauds, dans l'Inde, au Japon, en Indochine, à Madagascar, en certaines îles de l'Océanie, notamment aux Hawaï et aux Philippines, en certaines Antilles, etc., où le mal est encore assez fréquent pour que l'attention reste éveillée sur les moyens de le guérir ou de l'atténuer, et d'entraver sa propagation.

Par conséquent, tout au moins en pathologie exotique, l'huile de chaulmoogra conserve bien tout l'intérêt qu'on lui a de longue date attribué.

Pourrait-elle, d'autre part, en médecine européenne et pour d'autres maladies, offrir un intérêt analogue ? Certaines observations ont tendu, à diverses reprises, à le faire penser.

En 1880, dans le *British Medical Journal*, Murrell décrivait longuement des expériences poursuivies par lui pendant plus de deux ans sur le traitement de cinquante-neuf cas de tuberculose par l'huile de chaulmoogra, et il concluait que les malades soumis à ce traitement avaient ressenti une sensible amélioration.

Vers la même époque, Christy, en Angleterre encore,

dans le *New Commercial Plants*, recommandait l'huile de chaulmoogra, en usage interne et externe, contre les rhumatismes et les névralgies ; et le docteur Egan, à Chicago, en 1879, prétendait de même avoir obtenu de bons résultats avec le même médicament dans des cas de sciatique.

En 1880, un mélange d'huile de chaulmoogra et de mastic de Chio avait été préconisé, en usage interne, avec de la fleur de soufre, contre le cancer utérin, par le professeur Glay, de Birmingham.

Nous ne rappelons qu'à titre historique ces observations de Christy, d'Egan et de Glay, mais les constatations de Murrell méritent davantage d'être retenues, puisque nombreuses ont été, en ces dernières années, les études publiées sur l'emploi possible de l'huile de chaulmoogra ou de ses dérivés comme remède contre la tuberculose.

Et il était, en effet, rationnel, aujourd'hui, de penser à cette autre application de l'huile de chaulmoogra, puisqu'on sait — ce qu'ignorait Murrell — que le bacille de Koch est voisin, par certains de ses caractères, de celui de la lèpre : ce sont deux bactéries acido-résistantes.

Ce rapprochement peut rendre, de prime abord, vraisemblable que l'huile de chaulmoogra, si elle est efficace contre la lèpre, ait également une action contre la tuberculose.

En réalité, les récentes expériences n'ont pas absolument confirmé cette hypothèse, mais nous allons avoir l'occasion de nous rendre compte que le dernier

mot n'est peut-être pas dit à cet égard, et de voir en quel sens pourraient être dirigées de nouvelles recherches.

Puis, en tout cas, nous le répétons, le traitement de la lèpre, pour lequel l'intérêt de l'huile dont nous nous occupons ici n'est pas contesté, reste encore, en pays chauds, une assez sérieuse préoccupation des médecins pour que, ne fût-ce qu'au point de vue de cette maladie, et pour contribuer à faciliter les études en cours, il ne soit pas, croyons-nous, inutile de résumer, en les rapprochant, les principaux des très nombreux travaux tout récemment publiés sur les provenances botaniques, la composition et les modes d'utilisation et d'action de l'huile, ou, plus exactement, des huiles de chaulmoogra.

---

## CHAPITRE PREMIER

### LES HUILES DE CHAULMOOGRA CARACTÈRES GÉNÉRAUX

Il est, en effet, *des huiles*, plutôt qu'*une huile* de chaulmoogra.

Littéralement, l'huile de chaulmoogra, qui est, d'ailleurs, celle qui a toujours été principalement employée, est l'huile retirée des graines de l'arbre de l'Inde et de la péninsule indochinoise que les indigènes, en Assam, nomment *chaulmoogra*, et qui est le *Taraktogenos Kurzii*, de la famille des Bixacées.

On sait bien toutefois aujourd'hui — et nous allons le constater amplement — que les graines de divers autres arbres de la même famille botanique peuvent fournir des huiles analogues, ayant même composition générale et mêmes propriétés.

Faisant abstraction de la signification précise du terme « chaulmoogra », qui, au sens étroit, ne s'applique qu'à un seul arbre bien déterminé, il nous semble qu'on peut donc tout aussi bien, conventionnellement, appeler « huiles de chaulmoogra » ces autres huiles. Le terme de « fausses huiles de chaul-

moogra », qui leur est parfois appliqué, a, selon nous, l'inconvénient de laisser supposer qu'il s'agit de falsifications, ou, tout au moins, de succédanés inférieurs de l'huile de chaulmoogra, alors que, en réalité, nous pourrons voir que les huiles des graines de certains *Hydnocarpus* sont plutôt plus riches en acide chaulmoogrique ou acides homologues, et, par conséquent, seraient plutôt plus actives que l'huile de *Taraktogenos Kurzii*.

Voilà pourquoi, dans les pages qui suivent, toutes ces huiles à acides de la série chaulmoogrique seront pour nous des « huiles de chaulmoogra ». L'huile de *Taraktogenos* reste l'huile de chaulmoogra proprement dite, mais les autres huiles, qui, au surplus, sont souvent vendues à sa place sous le même nom, seront encore des huiles de chaulmoogra, que nous distinguerons en ajoutant, pour chacune d'elles, chaque fois qu'il sera nécessaire, au terme général le nom indigène ou botanique de l'arbre producteur.

Toutes ces huiles de chaulmoogra, ainsi considérées dans leur ensemble, sont des substances grasses concrètes à la température ordinaire. Toutes sont aussi de poids spécifique plutôt élevé et surtout sont caractérisées par leur fort pouvoir rotatoire à droite.

L'huile de chaulmoogra proprement dite, du *Taraktogenos Kurzii*, est, disent Goris et Wallart (24) de consistance molle et butyreuse, de couleur chamois, d'odeur fade particulière et de saveur âcre un peu brûlante. Elle se conserve assez longtemps sans altération.

Moss, qui, le premier, en 1879, a étudié (34) avec quelques détails sa composition, d'après un échantillon commercial, donnait comme caractères :

| | |
|---|---|
| Poids spécifique à 42° | 0,930 |
| Point de fusion | 42° |
| Fusion des acides gras | 44° |

Ces acides gras, d'après Moss, correspondraient à 87 p. 100 de l'huile, dans les proportions suivantes :

| | |
|---|---|
| Acide gynocardique | 17 p. 100 |
| Acide palmitique | 63 — |
| Acide hypogéique | 4 — |
| Acide coccinique | 2 à 3 — |

Roux, en 1890, indique (57) à peu près la même composition, car il mentionne comme acides :

| | |
|---|---|
| Acide gynocardique | 17,05 p. 100 |
| Acide palmitique | 65,38 — |
| Acide hypogéique | 5,5 — |
| Acide coccinique | 2,10 — |

Schindelmeiser, en 1904 (58), en opérant sur une huile, non plus commerciale, mais qu'il a lui-même obtenue par pression des graines à froid, ne retrouve ni l'acide hypogéique, ni l'acide coccinique ; et l'huile qu'il prépare a pour caractères :

| | |
|---|---|
| Point de fusion | 26° |
| Indice d'acidité | 25,04 |
| Indice d'iode | 92,45 |
| Indice de saponification | 232,42 |

Schindelmeiser remarque, en outre, le fort pouvoir rotatoire dextrogyre de cette huile. Mais, comme les chimistes précédents, il admet un acide gynocardique, qui appartiendrait à la série $C^nH^{2n-2}O^2$ et aurait pour formule $C^{21}H^{40}O^2$.

Après tant d'analyses sensiblement concordantes relativement à l'acide gynocardique, la réalité de cet acide pouvait paraître un fait acquis. Or, telle n'était pas pourtant, en 1904, l'opinion de Power, dont les diverses études, faites en collaboration avec plusieurs de ses élèves (46 à 48), ont fait faire, à cette époque, un si grand pas à nos connaissances sur la composition exacte des huiles de chaulmoogra.

Power et Gornall, en 1904 (46), étudiant des huiles de chaulmoogra proprement dites, obtenues soit par expression, soit par l'éther, leur donnent comme caractéristiques :

| | Par expression | Par l'éther |
|---|---|---|
| Poids spécifique | 0,951 à 25° | 0,952 à 25° |
| | 0,940 à 45° | 0,942 à 45° |
| Point de fusion | 22°-23° | 22°-23° |
| Pouvoir rotatoire à 15° | + 52° | + 51°3 |
| Indice d'acidité | 23,9 | 9,5 |
| Indice d'iode | 103,2 | 104,4 |
| Indice de saponification | 213 | 208 |

Les caractères des acides gras sont :

| | |
|---|---|
| Point de fusion | 44 à 45° |
| Pouvoir rotatoire | + 52°6 |
| Indice d'acidité | 215 |
| Indice d'iode | 103,2 |

Mais, alors donc que, pour les chimistes précédents, ces acides gras étaient un mélange dans lequel le principal acide particulier était l'acide dit gynocardique, Power et Gornall démontraient que ce prétendu acide gynocardique était lui-même un mélange ayant pour type un nouvel acide qu'ils nommaient *acide chaulmoogrique*, et dont ils donnaient les principaux caractères.

Cet acide non saturé, qui cristallise en feuillets brillants, fond à 67° à 68° et bout à 247° à 248°. Il est facilement attaqué par l'acide sulfurique concentré. Peu soluble dans les dissolvants organiques ordinaires, il se dissout cependant facilement, même à froid, dans le chloroforme et dans l'éther. Il est aussi facilement soluble dans les solutions aqueuses d'alcalis. Son indice d'iode est 90. Il se différencie essentiellement des autres acides gras parce qu'il est, comme nous l'avons déjà vu à propos de l'huile, optiquement actif ; son pouvoir rotatoire dextrogyre, en solution chloroformique, est de 58°6. Il est très stable vis-à-vis des alcalis, qui ne le décomposent pas, même à 300°. Traité par l'acide bromhydrique dissous dans l'acide acétique glacial, il donne de l'acide bromhydrochaulmoogrique, qui est optiquement inactif.

Isomère de l'acide linolique, il ne fixe cependant qu'une liaison éthylénique et possède une chaîne fermée.

La formule générale de la série dont cet acide chaulmoogrique ($C^{18}H^{32}O^2$) est le terme le plus élevé est $C^nH^{2n-4}O^2$.

Au cours de ces recherches sur l'huile du *Taraktogenos Kurzii*, Power et Gornall avaient, au reste, bien entrevu que d'autres acides de la même série accompagnaient cet acide, mais ce ne fut que l'année suivante, en 1905, que Power et Barrowcliff (47), en étudiant les huiles d'*Hydnocarpus Wightiana* et d'*Hydnocarpus anthelminthica*, isolèrent, en plus de l'acide chaulmoogrique, un homologue inférieur, qu'ils appelèrent *acide hydnocarpique.*

Cet autre acide, qui a pour formule $C^{16}H^{28}O^2$, cristallise encore en feuillets brillants. Il fond à 59° à 60° et a pour pouvoir rotatoire, en solution chloroformique, + 68°.

Power et Barrowcliff l'ont retrouvé dans l'huile de *Taraktogenos Kurzii.*

Par conséquent, dans l'état actuel de nos connaissances, ce sont ces deux acides, chaulmoogrique et hydnocarpique, qui semblent principalement correspondre à l'ancien « acide gynocardique » de Moss ; et ce sont ces deux acides que nous allons voir surtout caractériser, par leur présence en proportions variables selon les espèces productrices, toutes les huiles qui, par leur composition comme par leurs effets, peuvent être groupées, selon la convention plus haut adoptée, sous la dénomination d'huiles de chaulmoogra.

## CHAPITRE II

### LES HUILES DE CHAULMOOGRA
### CARACTÈRES SPÉCIFIQUES

On a cru pendant très longtemps que la Bixacée indienne dont les graines fournissent l'huile de chaulmoogra proprement dite était le *Gynocardia odorata*. D'où le nom d'« Oleum Gynocardiæ » qui était donné à cette huile dans l'ancienne pharmacopée.

Ce ne fut qu'en 1900 que M. G. Desprez reconnut (18) que la détermination jusqu'alors admise était erronée, car les graines de chaulmoogra du commerce étaient notablement différentes de graines authentiques de *Gynocardia odorata* qui lui furent envoyées du Jardin botanique de Calcutta. Les graines de chaulmoogra, notamment, sont triangulaires, alors que celles du *Gynocardia* ne le sont pas ; puis, surtout, si l'on fend parallèlement aux cotylédons les graines des deux sortes, on remarque que la radicule est nettement latérale dans les graines de *Gynocardia odorata*, dont les cotylédons sont charnus, tandis que cette radicule est terminale dans les graines du véri-

table chaulmoogra, dont les cotylédons, en outre, sont foliacés.

L'observation de M. Desprez provoqua de nouvelles recherches sur place, de la part, en particulier, de M. Prain ; et le résultat de cette enquête fut que le vrai chaulmoogra était l'arbre décrit jadis par Blume sous le nom d'*Hydnocarpus heterophyllus*, puis, en 1855, par Hasskarl sous celui de *Taraktogenos Kurzii*.

Le véritable chaulmoogra était donc depuis longtemps bien connu des botanistes, mais une confusion, dont on ignore la cause, avait fait rapporter ses graines, dans les laboratoires enropéens, à un autre arbre de la même famille, le *Gynocardia odorata*.

Erreur d'autant plus grande que, comme on le sait aujourd'hui, l'huile des graines de ce *Gynocardia* du Sikkim ne contient aucun acide de la série chaulmoogrique et est, par conséquent, optiquement inactive et dépourvue de tout effet contre la lèpre.

Toutes différentes à cet égard, et se rapprochant, au contraire, de l'huile de *Taraktogenos*, sont les huiles de ces autres genres de Bixacées que sont les *Hydnocarpus*, les *Oncoba*, les *Carpotroche*, les *Asteriastigma* ; et les huiles que donnent les graines de diverses espèces de ces genres sont précisément celles qui constituent ces autres « huiles de chaulmoogra » auxquelles nous avons fait précédemment allusion.

Mais ce sont alors toutes ces huiles, différant naturellement entre elles par quelques caractères spécifiques, que nous allons maintenant passer en revue, en indiquant pour chacune l'arbre producteur et sa

distribution géographique, la teneur de la graine en huile et les caractéristiques de cette huile.

Toutes précisions qui sont plus nécessaires qu'on ne le pense peut-être au premier abord, car seules elles peuvent empêcher les erreurs ou les désaccords résultant des confusions qui s'établissent entre des huiles que chimistes ou médecins, trompés par une commune dénomination, croient parfois être les mêmes, alors qu'elles peuvent être de différentes provenances botaniques.

### Taraktogenos Kurzii.

Cet arbre croît dans l'Assam, où c'est le *chaulmoogra*, et en Birmanie, où c'est le *kalaw bin*. En cette dernière région de la péninsule indochinoise, l'espèce croît surtout dans les sables des pentes des collines. Fairchild et Rock en signalent des peuplements purs, sur les mêmes sols, dans des vallées où l'arbre se trouve souvent au bord des rivières ; et Rock raconte à ce sujet que les graines qui tombent dans l'eau sont mangées par certains poissons, dont la chair, lorsqu'elle est consommée, équivaudrait alors, pour les lépreux, à l'absorption d'une large dose d'huile de chaulmoogra.

Au cours de l'exploration* qu'il fit dans le Haut-

* Rock, jeune ingénieur agronome du « Bureau of Plant Industry » de Washington, fut chargé en 1921, par le Département de l'Agriculture des Etats-Unis, d'aller récolter dans les forêts de la Haute-Birmanie des semences du *Taraktogenos Kurzii* destinées à l'introduction et à la propagation de l'arbre dans les

Siam et en Haute-Birmanie en vue de récolter des graines, et, en même temps, de bien établir les conditions de végétation de l'arbre, qu'on cherche aujourd'hui à introduire en diverses contrées, au Brésil, aux Hawaï, aux Antilles, etc., Rock reconnut que les terres sableuses bien drainées sont toujours, pour la réussite de l'espèce, la première condition nécessaire ; il faut, en outre, une saison sèche et une saison pluvieuse bien tranchées, et la température ne doit jamais être inférieure à 5°.

Dans l'Inde, la fructification du chaulmoogra est irrégulière. Les indigènes prétendent qu'ils ne récoltent des graines sur un même pied que tous les trois ans. Les fruits mûrissent pendant la saison des pluies, de mai à septembre ; la récolte a lieu en octobre et novembre.

Pour la préparation de l'huile, les graines recueillies

possessions tropicales américaines. La mission, dont le récit a été publié dans le *National Geographical Magazine*, fut particulièrement périlleuse. On s'en rendra compte à la seule lecture du résumé qu'a donné *La Nature* (numéro du 28 mars 1925) de l'article de la revue américaine ; on verra les énormes difficultés que — comme jadis, en Bolivie et au Pérou, Hasskarl, puis Markham, lorsqu'ils partirent dans les Andes à la recherche de jeunes plants de quinquina, et, plus tard, en Amazonie, Wickham, lorsqu'il voulut rapporter du Brésil des graines de l'arbre à caoutchouc — Rock, qui continue la lignée de ces vaillants explorateurs, dut surmonter ; on admirera le courage et l'inlassable ténacité que le hardi botaniste eut à déployer avant de réussir à récolter au fond de la jungle, dans le district de Chindwin, dans l'extrême-Nord de la Birmanie, les graines qu'il eut enfin la satisfaction de pouvoir rapporter à son Gouvernement.

sont décortiquées, et les amandes, après dessiccation au soleil, sont écrasées dans un mortier ; puis la pâte mise dans un sac est pressée à chaud, dans un pressoir à huile de ricin.

D'après Power et Gornall, les téguments des graines représentent 34 p. 100 du poids total de la graine, et l'amande, composée des cotylédons et de l'albumen, 66 p. 100.

Cette amande abandonne, par l'éther, 55 p. 100 d'huile, et, par expression, 31 p. 100 seulement.

Nous avons déjà donné plus haut les résultats des analyses faites par les deux précédents chimistes sur ces huiles extraites, l'une par pression, l'autre par les dissolvants. En plus des acides chaùlmoogrique et hydnocarpique, Power et Gornall ont trouvé de l'acide palmitique fondant à 62° à 63°.

En 1923, Perkins et Cruz (41), opérant sur des graines vieilles de huit mois, et dont le poids moyen était de 1 gr. 9, ont analysé l'huile extraite par le benzol et indiquent :

| | |
|---|---|
| Poids spécifique | 0,951 |
| Point de solidification | 9° |
| Pouvoir rotatoire | + 43°5 |
| Indice de réfraction | 1,4771 |
| Acidité en acide oléique | 3,4 |
| Indice d'iode | 104 |
| Indice de saponification | 215 |
| Point de solidification des acides gras | 32° |
| Pouvoir rotatoire de ces acides | + 43° |

Comme les graines de *Gynocardia odorata*, celles de *Taraktogenos Kurzii* contiennent un glucoside cyanogénique, la gynocardine ; et une certaine quantité de cette gynocardine est entraînée par l'huile, qui en renferme, d'après Harvey Brill et Robert Willam (10) de 0,113 à 0,568 p. 100.

Nous verrons plus loin, à propos des modes d'emploi de cette huile, quels sont les divers composés, sels et éthers, qu'on en obtient, ainsi que des huiles analogues, et comment sont préparés ces composés.

### Gynocardia odorata.

Quoique, ainsi que nous l'avons dit plus haut, l'huile de cette espèce soit sans action contre la lèpre et n'ait été considérée autrefois comme remède qu'à la suite d'une erreur, il n'est peut-être pas inutile de rappeler ici, à titre de comparaison, les principaux caractères de son huile.

L'espèce est du Sikkim et de l'Assam. Pouvant provenir des mêmes régions que les graines de chaulmoogra, il n'est qu'à demi-surprenant que, malgré les différences nettes que nous avons relevées, on ait confondu avec celles-ci les graines du *Gynocardia*.

Ces graines, d'après Power et Barrowclif (48), se composent de 37 p. 100 de tégument et 63 p. 100 d'amande. Cortiquées, elles ont fourni 20 p. 100 d'huile par expression.

L'huile de *Gynocardia odorata*, qui est bien une

« fausse huile de chaulmoogra », a une odeur d'huile de lin et a pour caractéristiques :

| | Par pression | Par l'éther |
|---|---|---|
| Poids spécifique à 25° ... | 0,925 | 0,927 |
| Point de fusion ..... | 20° | |
| Pouvoir rotatoire ..... | nul | nul |
| Indice d'acidité ..... | 4,9 | 5 |
| Indice d'iode ..... | 152,8 | 152 |
| Indice de saponification . | 197 | 199,6 |

Les acides gras sont surtout de l'acide linolique, accompagné d'acides palmitique, linolénique et oléique. Il n'y a ni acide chaulmoogrique ni acide hydnocarpique.

Perkins et Cruz ont extrait, par le benzol, de graines vieilles de dix mois, et pesant, en moyenne, 1 gramme, 1,26 p. 100 d'une huile à laquelle ils attribuent pour caractéristiques :

| | |
|---|---|
| Poids spécifique à 30° ..... | 0,929 |
| Indice de réfraction ..... | 1,4743 |
| Point de solidification ..... | 4° |
| Acidité en oléique ..... | 2,7 |
| Indice d'iode ..... | 160 |
| Indice de saponification ..... | 198 |
| Point de solidification des acides gras . | 20° |
| Pouvoir rotatoire de ces acides ..... | nul |

L'huile de *Gynocardia odorata* est donc bien dépourvue d'acides de la série chaulmoogrique et est, en même temps, optiquement inactive.

C'est des graines de ce *Gynocardia* que Power et Lees, en 1905 (49), ont isolé pour la première fois le glucoside cyanogénique que nous avons déjà cité, la gynocardine, qui se dédouble au contact d'un enzyme, la gynocardase.

Le même enzyme a été retrouvé dans les graines de *Taraktogenos Kurzii*, mais sa présence dans celles du *Gynocardia*, dont l'huile est sans effet dans le traitement de la lèpre, réduit immédiatement à néant l'hypothèse possible, et un moment émise, que ce serait cette gynocardine qui — ce que contestait déjà Moss, lorsqu'il signalait son « acide gynocardique » — donnerait à l'huile de chaulmoogra ses propriétés curatives spéciales. Et, inversement, l'absence des acides de la série chaulmoogrique dans l'huile de *Gynocardia* tend également à confirmer que ce sont bien ces acides qui sont le principe actif des huiles de chaulmoogra.

C'est là l'intérêt d'une comparaison entre la composition des graines de *Taraktogenos Kurzii* et celle des graines de *Gynocardia odorata*.

### Hydnocarpus Wightiana.

Cette espèce est du Sud-Ouest de l'Inde et passe pour être une de celles du genre qui peuvent fournir la plus grande quantité de graines.

Ces graines seraient surtout exportées d'Ernakulam, qui expédie aussi de l'huile préparée sur place.

Les amandes représentent 75 p. 100 du poids des graines complètes. Par pression, Power et Barrowcliff

(47) ont obtenu 32,4 p. 100 d'huile. Par l'éther, on obtient 41,2 p. 100.

Cette huile est solide, de consistance molle, jaunâtre et a l'odeur de l'huile de *Taraktogenos*. Elle a pour caractéristiques, d'après Power et Barrowcliff :

| | Par pression | Par l'éther |
|---|---|---|
| Poids spécifique à 25° | 0,958 | 0,959 |
| Pouvoir rotatoire | + 57°7 | + 56°6° |
| Point de fusion | 22° à 23° | 22° à 23° |
| Indice d'acidité | 3,8 | 7,4 |
| Indice d'iode | 101,3 | 102,5 |
| Indice de saponification. | 207 | 207 |

Les acides gras ont pour caractéristiques :

| | |
|---|---|
| Pouvoir rotatoire | + 60°4 |
| Point de fusion | 41° à 44° |
| Indice d'acidité | 214 |
| Indice d'iode | 106,3 |

Ces acides sont essentiellement composés d'acide chaulmoogrique et d'acide hydnocarpique ; il y aurait, en outre, un autre acide non saturé indéterminé.

Perkins et Cruz (41) ont étudié des graines vieilles de quatorze mois, dont le poids moyen était de 1 gr. 2, et qui étaient composées de 33,5 p. 100 de tégument et 60,5 p. 100 d'amande. Il a été extrait par le benzol 41,2 p. 100 d'huile, dont les caractéristiques étaient :

| | |
|---|---|
| Poids spécifique | 0,947 |
| Pouvoir rotatoire | + 51°2 |
| Indice de réfraction | 1,4763 |
| Point de solidification | 11° |
| Indice d'acidité | 6,7 |
| Indice d'iode | 97 |
| Indice de saponification | 207 |
| Solidification des acides gras | 40° |
| Pouvoir rotatoire de ces acides | + 54° |

### Hydnocarpus anthelminthica.

C'est un arbre du Siam* et du Cambodge. Les graines sont connues au Cambodge sous le nom de *krebao*, ou *krabao*. On les désigne encore sous le nom de *lukrabo*. En Chine, où le Cambodge en importe annuellement 2 ou 3 tonnes, on indique le nom de *fung tzse*, ou *fyntsy*, et aussi celui, probablement plus exact, de *dai-phong-tu*.

D'après MM. Alexis et Menaut (2), il est, d'ailleurs, au Cambodge plusieurs krabaos : le *krabao sva*, ou « krabao des singes », d'origine botanique indéterminée ; le *krabao slat*, qui semble un arbre tout à fait

*Pendant son séjour à Bangkok, Rock eut l'occasion de remarquer, dans les jardins du temple Bentchama-Bopit de la capitale siamoise, des plantations de *maikrabaos*, qui étaient cet *Hydnocarpus anthelminthica*. Il s'enquit vainement, sur le moment, de l'origine de ces arbres, mais il constata plus tard qu'ils poussaient à l'état sauvage dans la région de Koran, dans le Siam oriental.

différent des *Hydnocarpus* ; et le *krabao phlè thom*, ou « krabao à gros fruits », qui est l'*Hydnocarpus anthelminthica*.

L'espèce, au Cambodge, est commune au bord des cours d'eau, sur presque tous les terrains que l'inondation périodique atteint, sans les couvrir d'une couche d'eau trop profonde. La floraison a lieu en décembre, et les fruits sont mûrs en septembre.

Ces fruits, d'après MM. Alexis et Menaut, peuvent contenir soixante à soixante-dix graines. Les deux auteurs citent même un fruit, d'un poids de 1 kgr. 500, qui renfermait cent dix-huit graines, pesant au total 300 grammes. Le poids des téguments était de 192 grammes, et celui des amandes 108 grammes. Ce qui correspond donc, pour une graine entière, à 64 p. 100 de tégument et 36 p. 100 d'amande ; et ce sont les proportions, ou à peu près (66,5 p. 100 et 32,5 p. 100), déjà données jadis par Heckel, qui avait retiré des amandes, par le sulfure de carbone, 65,5 p. 100 d'huile.

De la graine cortiquée, Power et Barrowcliff ont, d'autre part, extrait par l'éther 17,60 p. 100 de substance grasse ; ce qui équivaut approximativement au rendement de 57,7 p. 100 trouvé encore par Heckel pour l'amande traitée par l'éther de pétrole.

L'huile obtenue par Power et Barrowcliff était incolore, à peu près de même odeur que celle d'*Hydnocarpus Wightiana*. Elle avait pour caractéristiques :

| | Par pression | Par l'éther |
|---|---|---|
| Poids spécifique à 25°. | 0,953 | 0,952 |
| Pouvoir rotatoire ..... | + 52°5 | + 51° |
| Indice d'acidité ..... | 7,5 | 8,1 |
| Indice d'iode ..... | 86,4 | 82,5 |
| Indice de saponification. | 212 | 208 |

Les caractéristiques des acides gras sont :

| | |
|---|---|
| Point de fusion ..... | 42° à 43° |
| Pouvoir rotatoire ..... | + 60°4 |
| Indice d'acidité ..... | 214 |
| Indice d'iode ..... | 106,3 |

Perkins et Cruz, qui ont extrait par le benzol l'huile de graines provenant de Bangkok, vieilles de onze mois et d'un poids moyen de 1 gr. 4, ont trouvé pour cette huile :

| | |
|---|---|
| Poids spécifique à 30° ..... | 0,952 |
| Pouvoir rotatoire ..... | + 44°2 |
| Indice de réfraction ..... | 1,463 |
| Point de solidification ..... | 16° |
| Indice d'acidité ..... | 3,6 |
| Indice d'iode ..... | 84,5 |
| Indice de saponification ..... | 201 |
| Point de solidification des acides gras. | 36° |
| Pouvoir rotatoire de ces acides .... | + 50° |

Cet acides sont de l'acide chaulmoogrique et de l'acide hydnocarpique, accompagnés d'acide oléique

et d'acide palmitique. Les graines contiennent un glucoside cyanogénique.

Beaucoup plus récemment cependant, en août 1924, MM. Alexis et Menaut (2), qui ne semblent pas avoir eu connaissance de toutes ces analyses antérieures — puisqu'ils donnent leurs recherches sur les amandes et les huiles comme « de simples notes qu'il leur plairait de voir compléter, contrôler et rectifier, le cas échéant » — disent n'avoir pu constater dans les graines de krabao ni alcaloïde ni glucoside et n'avoir trouvé l'acide cyanhydrique, mais alors en forte proportion, que dans la pulpe des fruits non mûrs, alors qu'il n'y en a presque plus à maturité.

Pour l'huile, ces auteurs indiquent :

| | Huile extraite à la presse. | Même huile neutralisée. |
|---|---|---|
| Poids spécifique à 15° . | 0,956 | 0,956 |
| Pouvoir rotatoire ..... | + 47°8 | + 47°8 |
| Acidité en oléique .... | 7 % | 0 |
| Indice de saponification. | 202,7 | 203 |

Pour l'huile éthylique préparée en partant de l'huile extraite à la presse, et après neutralisation, les mêmes expérimentateurs ont obtenu :

| | |
|---|---|
| Poids spécifique à 15° ..... | 0,902 |
| Pouvoir rotatoire ..... | + 46° |
| Indice de saponification ..... | 192,7 |

L'effet des graines de krabao comme remède contre la lèpre est de longtemps connu au Cambodge.

MM. Alexis et Menaut, qui, en 1907, au cours d'une tournée médicale dans une forêt de la province de Kompong-Cham, avaient découvert une léproserie indigène, vaste paillote abritant vingt-sept lépreux, y avaient constaté que ces vingt-sept malades « étaient venus là des points les plus divers et les plus reculés du Cambodge, attirés par la renommée de guérisseur de lèpre, que s'était acquise un de leurs compatriotes, illettré, nommé Pen ».

« Pen, ajoutent les deux auteurs, utilisait une médication interne, administrée par la voie buccale, et une médication externe réservée au pansement des ulcérations. Les amandes des graines de krabao fournissaient la base efficace du traitement. Elles étaient pilées, après torréfaction légère, avec une poudre de charbon provenant de la calcination lente de diverses espèces végétales, et parfois même animales, et ingérées dans leur totalité. Les malades ne supportaient pas tous également bien l'ingestion des amandes torréfiées ; le charbon en poudre était ajouté au principe actif pour en obtenir une meilleure tolérance.

« En additionnant de charbon en poudre la pâte d'amandes torréfiées et pilées, Pen ajoutait un correctif digestif à la formule thérapeutique antilépreuse qui lui venait, par l'intermédiaire de son frère Nhem, du kruv (sorcier) Pok, métis Cambodgien-Phnong. Pok, ancien lépreux, s'était guéri de sa lèpre... Une femme Chame, peut-être malaise, lui fit connaître les vertus du krabao. »

Pen, d'après MM. Alexis et Menaut, qui l'ont bien

connu, était un empirique très convaincu de la valeur de sa méthode, mais qui raisonnait très sagement sur ses échecs. Il avait coutume de dire : « Le krabao est d'autant plus actif contre la lèpre que celle-ci est plus précocement traitée. Il guérit les lèpres jeunes ; il améliore les lèpres anciennes ; certains malades ne semblent retirer aucun bénéfice de ce traitement. »

Nous verrons plus loin ce qu'ont été les intéressantes expériences de MM. Alexis et Menaut, qui ont conclu de leurs essais * que les huiles éthyliques de krabao sont plus actives que les huiles éthyliques du chaulmoogra proprement dit.

Et cette supériorité d'action des graines de certains *Hydnocarpus* sur les graines du *Taraktogenos Kurzii* a déjà été constatée par Rogers, qui faisait remarquer devant la Troisième Conférence internationale de la Lèpre, que « l'huile d'*Hydnocarpus Wightiana* con-

*Ces essais furent provoqués par une circulaire ministérielle du 24 mars 1924 qui prescrivait aux Services techniques compétents d'Indochine l'étude des diverses espèces forestières locales paraissant pouvoir être utilisées contre la lèpre, et notamment celle de l'arbre que les Cambodgiens désignent sous le nom de krabao.

MM. Alexis et Menaut s'élèvent, après beaucoup d'autres, contre le régime des léproseries-prisons, « dont le procès n'est plus à faire », mais recommandent des « villages de ségrégation », rendus aussi attrayants que possible, et auxquels serait annexée une infirmerie bien organisée, pour y traiter les malades susceptibles d'être améliorés ou guéris. Un projet de sept de ces villages pour l'Annam vient d'être adopté.

tient comparativement plus d'acide hydnocarpique actif et moins d'acide chaulmoogrique inactif que celle de *Taraktogenos Kurzii* ».

### Hydnocarpus venenata.

Cette espèce existerait à la fois au Dekkan, à Ceylan et en Birmanie. Ses graines ressemblent à celles de l'*Hydnocarpus Wightiana*, mais sont plus petites ; et, en effet, leur poids moyen, d'après Perkins et Cruz, est de 0 gr. 3.

Elles se composent, d'après ces chimistes, de 45,57 p. 100 d'amande, fournissant, par expression, 51,18 p. 100 d'huile, qui a pour caractéristiques :

| | |
|---|---|
| Poids spécifique à 30° | 0,9475 |
| Pouvoir rotatoire | + 52°3 |
| Indice de réfraction à 30° | 1,4770 |
| Point de fusion | 19° à 20° |
| Indice d'iode | 99,1 |
| Indice de saponification | 200,3 |

Le point de fusion des acides gras est de 43°, et le pouvoir rotatoire de 60°96. Ce sont encore surtout des acides chaulmoogrique et hydnocarpique ; et la graine contient le glucoside cyanogénique de la plupart des autres graines du genre.

Pour l'huile, Perkins et Cruz indiquent :

| | |
|---|---|
| Poids spécifique | 0,947 |
| Pouvoir rotatoire | + 46°4 |
| Indice de réfraction | 1,4679 |
| Poids de solidification | 20° |
| Indice d'acidité | 1,2 |
| Indice d'iode | 90,7 |
| Indice de saponification | 191 |
| Point de solidification des acides gras | 47° |
| Pouvoir rotatoire de ces acides | + 49° |

On sait que c'est avec cette graisse que fut fabriquée en Allemagne, en 1910, la « margarine Backa », qui causa de si nombreux empoisonnements.

### Hydnocarpus Alcalæ.

L'espèce est des Philippines, où c'est le *dudoa* et le *dudu-dudu*. Les graines sont les seules du genre qu'on obtienne actuellement en quantités commerciales dans la colonie américaine. De 3 centimètres de longueur, elles sont parmi les plus grosses de toutes les graines d'*Hydnocarpus* ; leur poids moyen est, d'après Perkins et Cruz, de 4 gr. 20. On les récolte en janvier et février ; les fruits d'où on les retire ont environ 20 centimètres de longueur sur 10 à 12 centimètres de diamètre.

L'huile, dont la proportion dans ces graines (corticées ou non ?) est de 40,8 p. 100, a pour caractères, d'après Brill :

| | |
|---|---|
| Poids spécifique à 30° | 0,9502 |
| Pouvoir rotatoire | + 4°96 |
| Indice de réfraction | 1,4770 |
| Point de fusion | 32° |
| Indice d'acidité | 21,8 |
| Indice d'iode | 93,1 |
| Indice de saponification | 188,9 |

Les acides gras ont pour point de fusion 59° ; et leur pouvoir rotatoire est de + 53°55. Ils ont pour poids spécifique à 30° 0,9342, pour indice d'iode 98,6 et pour indice de saponification 193.

Ces acides comprendraient 90 p. 100 à peu près d'acide chaulmoogrique ; le reste serait composé des acides palmitique et oléique. Il n'y aurait pas d'acide hydnocarpique.

L'acide chaulmoogrique a, d'après Brill, 68° à 69° comme point de fusion, + 59°69, comme pouvoir rotatoire et 89,7 comme indice d'iode.

L'huile que Perkins et Cruz ont extraite par le toluène de graines vieilles de deux mois avait pour caractéristiques :

| | |
|---|---|
| Poids spécifique | 0,948 |
| Povoir rotatoire | + 48°8 |
| Indice de réfraction | 1,4763 |
| Indice d'acidité | 6,7 |
| Indice d'iode | 94 |
| Indice de saponification | 202 |
| Solidification des acides gras | 55° |
| Pouvoir rotatoire de ces acides | + 40°, |

La présence d'un glucoside dans les graines n'a pas encore été sûrement constatée.

Aux Philippines, l'huile passe pour un bon remède contre les blessures.

### Hydnocarpus alpina.

C'est une espèce de l'Inde et de Ceylan, où l'huile sert, non seulement comme huile à brûler, mais pour certains usages médicinaux.

Wolf a donné comme caractères de cette huile, en 1913 :

| | |
|---|---|
| Poids spécifique à 100° | 0,898 |
| Pouvoir rotatoire | + 49°5 |
| Indice de réfraction à 40° | 1,4709 |
| Point de fusion | 22° à 26° |
| Indice d'acidité | 0,35 |
| Indice d'iode | 84 |
| Indice de saponification | 207 |

L'acide chaulmoogrique et l'acide hydnocarpique sont signalés parmi les acides gras.

### Hydnocarpus castanea.

Cette espèce est de Birmanie. Son huile est mentionnée comme ayant même action que les précédentes, mais nous n'en connaissons pas d'analyse.

### Hydnocarpus subfalcata.

C'est un arbre des Philippines, dont les fruits, de 1 à 4 centimètres de diamètre, et mûrs en mai, contiennent de deux à huit petites graines. Les noms indigènes sont *mala usa*, *amitan*, *apanang*, etc.

Perkins et Cruz, qui ont étudié des graines vieilles de huit mois, d'un poids moyen de 0 gr. 7, en ont retiré par le benzol 35,9 p. 100 d'huile ayant pour caractéristiques :

| | |
|---|---|
| Poids spécifique | 1,4761 |
| Pouvoir rotatoire | + 49°1 |
| Indice de réfraction | 1,4761 |
| Point de solidification | 21° |
| Indice d'acidité | 6,6 |
| Indice d'iode | 89 |
| Indice de saponification | 206 |
| Point de solidification des acides gras | 41° |
| Pouvoir rotatoire de ces acides | + 36° |

Le pouvoir rotatoire indique bien la présence d'acides de la série chaulmoogrique, mais seul, croyons-nous, l'acide hydnocarpique a été jusqu'ici signalé.

### Hydnocarpus Hutchinsonii.

L'espèce croît dans la partie orientale de Mindanao, à l'île Basiland, aux îles Jolo et dans le Nord-Bornéo

Britannique. C'est un arbre d'environ 25 mètres de hauteur, dont les fruits, qui mûrissent en juillet et août, sont sphériques, de 7 à 10 centimètres de diamètre, et contiennent de vingt à quarante-cinq graines de 2 cm. 5 de longueur.

Les noms indigènes sont *mansaloka* et *mangasaloka* à Basilan, *kamupang* dans la péninsule de Lamboanga et aux Jolo, etc.

La récolte des graines est entravée par les difficultés de récolte et les prix élevés qui en résultent.

De graines vieilles de quatre mois, et pesant, en moyenne, 1 gr. 6, Perkins et Cruz ont extrait par le toluène 22,9 p. 100 d'huile ayant pour caractéristiques :

| | |
|---|---|
| Poids spécifique | 0,943 |
| Pouvoir rotatoire | + 44° |
| Indice de réfraction | 1,4761 |
| Point de solidification | 23° |
| Indice d'acidité | 5,3 |
| Indice d'iode | 83,5 |
| Indice de saponification | 199 |
| Point de solidification des acides gras | 43° |
| Pouvoir rotatoire de ces acides | + 50° |

Les auteurs citent, parmi les acides gras, l'acide stéarique et semblent admettre qu'il n'y a que de l'acide hydnocarpique, et peut-être en quantité relativement faible.

**Hydnocarpus Woodii.**

C'est une espèce du Nord-Bornéo Britannique ; ses graines ressembleraient à celles de l'espèce précédente, mais seraient beaucoup plus grosses, puisque Perkins et Cruz leur attribuent le même poids moyen de 4 gr. 20 qu'aux graines d'*Hydnocarpus Alcalae.*

De graines vieilles de douze mois, composées de 56 p. 100 de tégument et 44 d'amande, ces auteurs ont retiré, par l'éther, 20,6 p. 100 d'huile ainsi caractérisée :

| | |
|---|---|
| Pouvoir rotatoire | + 45°9 |
| Indice de réfraction | 1,473 |
| Point de solidification | 18° |
| Indice d'acidité | 6,9 |
| Indice d'iode | 68,5 |
| Indice de saponification | 200 |
| Point de solidification des acides gras. | 43° |
| Pouvoir rotatoire de ces acides | + 53° |

Ce fort pouvoir rotatoire des acides ne permet pas de douter de la présence de l'acide chaulmoogrique ou de ses homologues dans l'huile ; cette présence ne paraît cependant pas avoir été jusqu'alors directement constatée.

### Pangium edule.

Cette espèce de l'Insulinde est assez largement distribuée en Malaisie et aux Philippines. Il n'est pas bien établi que son huile soit à classer parmi les huiles dites de chaulmoogra.

Brill (9) donne comme caractéristiques :

| | |
|---|---|
| Pouvoir rotatoire | + 4°28 |
| Indice d'acidité | 2,9 |
| Indice d'iode | 113,1 |
| Indice de saponification | 190,1 |
| Point de fusion des acides gras | 18° |
| Pouvoir rotatoire de ces acides | + 3°49 |

Malgré ce faible pouvoir rotatoire, Brill a admis la présence d'un acide chaulmogrique ou hydnocarpique, à côté d'acide palmitique.

Telle n'est pas l'opinion de Perkins et Cruz.

Ces chimistes donnent d'abord comme caractéristiques :

| | |
|---|---|
| Poids spécifique | 0,925 |
| Pouvoir rotatoire | + 16°9 |
| Indice de réfraction | 1,472 |
| Point de solidification | 7° |
| Indice d'acidité | 6,9 |
| Indice d'iode | 78,5 |
| Indice de saponification | 200 |
| Point de solidification des acides gras. | 18° |
| Pouvoir rotatoire de ces acides | + 17° |

Mais ces acides, d'après Perkins et Cruz, sont exclusivement des acides stéarique et palmitique, et il n'y aurait aucun acide de la série chaulmoogrique.

Les graines, en tout cas, contiennent, comme les feuilles, de la gynocardine.

### Asteriastigma macrocarpa.

Muir, en 1921, dans son *Handbook of Leprosy*, mentionne comme efficace contre la lèpre l'huile de cette Bixacée du Travancore, mais nous n'avons pas d'autre renseignement et nous ne connaissons pas les caractéristiques de cette huile.

### Oncoba echinata.

Cette Bixacée n'est plus asiatique ou océanienne, mais appartient à l'Ouest-Africain ; c'est le *gorli* de Sierra-Leone.

Les graines, étudiées en 1908 à l'Imperial Institute de Londres, contiennent 46 p. 100 d'une huile incolore, d'odeur particulière, commençant à se liquéfier à 35° et complètement liquide à 45°. Ses autres caractéristiques sont :

| | |
|---|---|
| Indice de réfraction à 40° | 1,474 |
| Indice d'acide | 4,5 |
| Indice d'iode | 97,7 |
| Indice de saponification | 192,4 |
| Point de solidification des acides gras | 57°8 |

Ces acides se composent de 87,5 p. 100 d'acide chaulmoogrique et 12,5 p. 100 d'acides liquides non saturés.

L'huile de gorli offre donc le même intérêt que les huiles d'*Hydnocarpus*.

Par contre, il n'y a pas d'acides de la série chaulmoogrique dans l'huile d'une autre espèce du Sud-Africain, l'*Oncoba spinosa*.

### Carpotroche brasiliensis.

L'huile de cette Bixacée brésilienne appartient-elle au groupe des huiles de chaulmoogra ? Nous allons voir que c'est fort probable, quoique l'étude chimique permettant de l'affirmer reste à faire.

Le *Carpotroche brasiliensis* est de l'Est-Brésilien. Il apparaît vers Bahia et descend à travers les Etats de Minas-Geraes, Espiritu Santo et Rio de Janeiro. Il serait particulièrement fréquent dans la région de Rio de Janeiro, dans les environs de Cantagalla. C'est, suivant les localités, le *sapucainha*, le *pao de cachimbo* (ou « bois de pipe »), le *canudo de pito*, etc...

De graines fraîches, qui ont la grosseur d'une petite noisette, Peckolt, en 1900, a retiré, par le tétrachlorure de carbone, 31,64 p. 100 d'huile. Les graines sèches ont donné par ce tétrachlorure 41,43, et, par trois pressions successives à chaud, 27,65.

Sèches, les amandes, c'est-à-dire les graines décortiquées, ont fourni par le tétrachlorure de carbone 69,19 p. 100, et, par trois pressions à chaud, 52,5

p. 100. Ce sont là des rendements supérieurs à ceux indiqués pour les amandes de *Taraktogenos* et d'*Hydnocarpus*.

L'huile, à 15°, a une consistance de graisse ; à 19°, elle commence à devenir liquide, mais est encore épaisse ; à 21°, elle est fluide et est alors jaunâtre, avec une odeur de pomme. A chaud, elle a un peu l'odeur d'acide butyrique. Sa saveur est d'abord douce, puis prend le goût de beurre rance. Elle est soluble, dans la proportion de 1 p. 250, dans l'alcool absolu froid, et, dans la proportion de 1 p. 80, dans l'alcool bouillant.

D'après Peckolt, dont les recherches remontent à une époque antérieure aux premières études de Power, cette huile de sapucainha contient 12,76 p. 100 d'acide palmitique, 0,025 p. 100 d'un acide gras volatil, d'odeur spéciale et très pénétrante, 31,015 p. 100 d'un acide que le chimiste allemand a nommé « acide carpotrochique », et 32,03 p. 100 d'un autre acide qu'il a appelé « acide carpotrocholéique ».

L'acide dit carpotrochique est solide, de la consistance de la graisse d'oie, d'odeur particulière et de saveur désagréable ; il fond à 26°.

L'acide dit carpotrocholéique est fluide, incolore ou jaune clair, à 27°, presque sans odeur, de saveur douce et butyreuse, mais laissant ensuite un arrière-goût âcre et désagréable.

Ces acides, et, en particulier, l'acide carpotrochique, appartiennent-ils à la série chaulmoogrique ? C'est ce qu'il importerait d'établir. Il est à remarquer que, dès

1869, Peckolt faisait employer, au Brésil, l'huile du *Carpotroche* comme succédané de l'huile de chaulmoogra. En 1889, les médecins brésiliens l'utilisaient contre l'eczéma. Mélangée avec 2 p. 100 de soufre précipité elle servait contre la teigne sous le nom d'« oleum carpotroche compositum ».

Les graines contiennent un glucoside cyanogénique, la carpotrochine, qui est peut-être la gynocardine.

On voit combien il importerait de reprendre toute cette étude, en s'aidant de nos connaissances nouvelles sur la série chaulmoogrique, à l'heure où le Brésil cherche à acclimater le *Taraktogenos Kurzii*.

De jeunes plants de cette espèce ont été, en effet, introduits en janvier 1923 à l'Ecole supérieure d'Agriculture et de Médecine vétérinaire de Viscosa, dans l'Etat de Minas Geraes ; et des graines importées de l'Inde ont été semées à Deodoro, dans l'exploitation que possède là le Service de l'Agriculture.

Ces tentatives amenaient récemment M. Edwall à faire la remarque, très juste à notre avis, que l'on pourrait tout d'abord s'assurer si l'arbre du pays ne rendrait pas les mêmes services que le *Taraktogenos Kurzii* ; et on peut, *a priori*, le supposer, puisque ce serait le *Carpotroche brasiliensis* qui aurait été introduit à Cuba en vue précisément d'extraire des graines une huile de chaulmoogra. Il serait dès lors bien inutile, au Brésil même, d'aller chercher ailleurs un autre arbre producteur.

## CHAPITRE III

### LES MODES D'EMPLOI DES HUILES DE CHAULMOOGRA

Jusqu'à ces vingt cinq dernières années, l'huile de chaulmoogra — qui fut introduite en Europe en 1857 par Monet — était uniquement employée soit à l'intérieur, et telle quelle, soit en applications externes, qui se réduisaient à des badigeonnages au pinceau ou à des frictions sur les parties malades.

Il semble que ce soit Tourtouris-Bey qui, le premier, en 1899, ait conseillé l'usage de l'huile sous forme d'injections sous-cutanées.

Tourtouris-Bey remplissait d'huile stérilisée des tubes de 5 centimètres cubes et se servait, pour l'injection, du contenu fluidifié d'un de ces tubes. Dans un cas de lèpre qui fut ainsi traité pendant six ans, et où le nombre total des injections fut de six cents, les symptômes de la maladie, au dire de Tourtouris-Bey, disparurent presque entièrement.

Ce fut là le point de départ des divers modes actuels d'utilisation de l'huile de chaulmoogra, qui, aujourd'hui, de moins en moins administrée par voie buc-

cale, l'est surtout en injections non pas seulement intra-musculaires, mais aussi intra veineuses.

Toutefois ces nouvelles méthodes, et surtout celle des injections intra veineuses, ne devenaient vraiment applicables qu'avec un produit plus fluide et plus absorbable que l'huile même ; on a été ainsi amené, surtout depuis 1911, à remplacer l'huile soit par des mélanges où elle est maintenue en émulsion, soit, mieux encore, par les éthers à alcools monoatomiques ou par les sels de ses acides gras.

Ces derniers dérivés, qui doivent avoir, *a priori*, même action que l'huile, et même une action plus rapide, puisque nous avons vu que ce sont les acides des glycérides qui sont actifs, sont, au reste, tout aussi utilisables par voie buccale, lorsqu'on a encore recours à cette médication, que par injections.

Nous allons successivement examiner tous ces modes d'emploi.

### Médication interne.

Nous avons déjà vu comment et à quelles doses l'huile de chaulmoogra, comme remède interne, était donnée par Hillis à la Guyane.

Les doses employées peuvent être, d'ailleurs, bien supérieures même à celles de 6 à 24 gouttes 4 fois par jour qu'à indiquées Murrell. Talwick, en Russie, en 1903, dit que les quantités prescrites par lui ont varié de 20 à 100 gouttes trois fois par jour. Rocca, en 1904, au Congrès de Dermatologie, admet de même une

ingestion quotidienne pouvant atteindre 300 gouttes.

Une question plusieurs fois discutée a été celle de savoir si l'*huile brute* ne doit pas être préférée à l'*huile neutre*, ou inversement. Contrairement à ce qu'on pourrait peut-être penser *a priori*, beaucoup de praticiens donnent la préférence à l'huile brute. Ce serait notamment, aux Philippines, l'opinion des médecins de San Lazaro, d'après Heiser. Perkins, en mentionnant le fait (39), suggère, comme explication, que les acides gras libres dont cette huile est riche sont de digestion plus facile que l'huile neutre, qui n'en contient plus.

Quant aux difficultés dont s'accompagne l'ingestion de l'huile de chaulmoogra, et qui se traduisent par des troubles digestifs et des nausées que cette huile détermine — les Européens s'y habituant encore plus difficilement que les indigènes — on y remédie en partie par l'emploi de capsules dont le contenu est l'huile même ou, de préférence, les dérivés plus haut cités.

Le « capgynol » de la maison Dausse est de l'« acide gynocardique » ainsi présenté sous forme de capsules gélatineuses, dont chacune représente 30 centigrammes de cet acide. Ces capsules sont administrées dans la période intercalaire des piqûres à raison d'une capsule par jour pendant quinze jours ; on augmente ensuite de deux capsules chaque quinzaine en tenant compte de la tolérance du sujet.

L'« antiléprol », que fabrique depuis 1911 la firme Bæyer, et qui est administrable aussi bien par voie

digestive que par voie musculaire, est l'éther éthylique de cet « acide gynocardique ».

Le « gynocardate de sodium », qui est le savon obtenu en traitant l'huile de chaulmoogra par la soude, a été utilisé de même par Rogers, en 1916, en ingestion, en même temps qu'en injections.

Enfin un produit analogue, mais préparé avec l'huile de *krabao* (*Hydnocarpus anthelminthica*), au lieu de l'huile de *Taraktogenos*, est le « krabaoate neutre de soude », avec lequel, au Cambodge, en 1924, MM. Alexis et Menaut, que nous avons déjà cités, et dont les recherches seront résumées plus loin, ont confectionné « un élixir de bon goût, parfaitement dosé, destiné aux lépreux qui ne peuvent bénéficier du traitement administré par voie hypodermique dans les formations sanitaires ».

Cette dernière remarque de MM. Alexis et Manaut offre cet intérêt qu'elle nous montre qu'il y aura toujours des cas, dans les colonies, où, par la force des choses, le traitement interne continuera à s'imposer. En cas contraire, certains praticiens sont d'avis de le maintenir comme complément utile du traitement par injections ; cette opinion est cependant loin d'être unanimement admise.

### Traitement par injections.

Les injections ont évidemment sur l'absorption par le tube digestif le gros avantage de produire des effets plus rapides.

Tourtouris-Bey, en 1899, employait l'huile de chaulmoogra en injections à la dose de 5 centimètres cubes. Kupffer, en 1904, en Russie, injectait 1 gramme trois fois par semaine sans provoquer de troubles notables ; et ce traitement fut prolongé pendant six mois.

Kupffer fait toutefois observer que ce furent les malades habitués à ingérer de l'huile qui présentèrent les moindres réactions ; chez ceux qui n'en avaient jamais absorbé, des phénomènes fébriles se manifestèrent, au moins pendant les quatre ou cinq premiers jours, accompagnés de rougeurs, de gonflement et d'infiltrations, et ce ne fut qu'après cette première période qu'une amélioration put être constatée.

Ce n'en est pas moins le grand reproche qu'on peut faire à l'utilisation de l'huile elle-même pour les injections intra-musculaires. Dès que les doses injectées sont un peu élevées, il y a à redouter, et, en fait, on a signalé, des accidents tels qu'embolie graisseuse du poumon, tendance aux syncopes, formation de noyaux d'induration persistants, dus à une incomplète absorption du médicament.

On a bien cherché à remédier à ce grave inconvénient et à diminuer les effets irritants de l'huile en la mélangeant à d'autres substances.

Mercado, notamment, en 1915, aux Philippines, a proposé la formule suivante :

| | |
|---|---|
| Huile camphrée à 10 % ..... | 60 cmc. |
| Huile de chaulmoogra pure et stérilisée. | 60 — |
| Résorcine ..... | 4 gr. |
| Ether purifié ..... | 2 cmc. 5 |

Selon Merck, le camphre et l'éther agiraient, dans ce mélange, pour faciliter l'absorption de l'huile ; la résorcine interviendrait comme antiseptique.

Jeanselme a aussi préconisé l'adjonction d'huile de vaseline camphrée gaïacolée. D'autres médecins ont recommandé l'eucalyptol, ou même, tout simplement, l'addition d'huile d'olive stérilisée.

Une précaution, en outre, qui ne doit pas être négligée, est l'emploi, en tous ces cas, d'huile bien raffinée, car ce que nous avons dit plus haut relativement à la supériorité de l'huile brute dans le traitement interne n'est plus vrai de l'huile destinée aux injections. Des expériences a résultats très nets ont été faites, à ce point de vue, en 1920, aux Philippines par le Comité de Recherches sur la Lèpre, à l'Hôpital San-Lazaro et à la Léproserie de l'île Culion. Le mélange de Mercado préparé avec une huile commerciale a déterminé une vive irritation, alors que cette irritation a été à peu près nulle avec des mélanges préparés, l'un avec une huile raffinée, l'autre avec une huile extraite au Japon de graines choisies.

Mais, en dépit de toutes ces précautions, le défaut de l'huile, seule ou mélangée, sera toujours inévitablement la lenteur de son absorption, résultant de sa consistance ; et cette lenteur d'absorption rend forcément l'injection douloureuse. D'où déjà, pour atténuer ou même supprimer cet inconvénient, une première modification du mode d'emploi de l'huile sous la forme d'émulsion, qui est, d'autre part, la seule forme aussi sous laquelle cette huile, amenée à l'état

de très fines gouttelettes en suspension dans un liquide, puisse pratiquement, et sans danger, être introduite dans l'organisme par voie endoveineuse.

C'est un produit de ce genre que, pour ces injections intra-veineuses, Vahram (63) préparait en 1916.

Vahram mélangeait en poids 1 partie d'huile de chaulmoogra et 20 parties de gomme arabique pulvérisée ; et ce mélange desséché était émulsionné avec 1.390 parties d'eau.

C'est sur le même principe qu'est industriellement fabriquée la « collobiase de chaulmoogra » de la maison Dausse. L'huile est mélangée avec du lysalbinate de soude et de la gomme arabique ; et l'on obtient avec l'eau une pseudo-solution colloïdale qui se présente sous l'aspect d'un liquide très fluide, opalescent, livré au commerce en ampoules de 2 centimètres cubes. Chaque ampoule contient environ 0 gr. 00072 d'huile de chaulmoogra par centimètre cube.

La collobiase est employée en injections hypodermiques ou en injections intra-veineuses.

Dans le traitement de la lèpre, on injecte par voie intra-veineuse ou par voie hypodermique, ou par les deux sortes d'injections successives, avec séries de vingt pour chacune.

Par voie intra-veineuse, la première injection est de un quart de centimètre cube ; on augmente ensuite progressivement, tous les deux jours, de un dixième de centimètre cube.

Par voie hypodermique, la première injection est

de 1 centimètre cube ; on augmente ensuite, tous les deux jours, d'un demi-centimètre cube.

Après la dix-huitième injection, dans le premier cas, et la neuvième injection dans le second, on maintient les doses respectives de 2 et de 5 centimètres cubes jusqu'à la vingtième injection.

Le traitement est repris après une période de repos de huit à quinze jours.

Aux Philippines, où la collobiase de Dausse a été essayée, elle a été employée en injections intra-veineuses et aussi, et plus encore, en infiltrations directes dans les lésions.

A citer encore, dans la même catégorie de produits, l'« émulsion alcaline d'huile de chaulmoogra » préparée selon la technique de Noc et Stevenel, et administrée par ingestion ou en injections intra-veineuses.

Mais seconde modification toute différente et plus profonde : celle où l'huile est remplacée par ses acides gras.

Walker et Sweeney, en 1920, ont nettement démontré (64) que les sels de sodium qui ont pour acides les acides gras de la série chaulmoogrique conventionnellement réunis sous le nom d'« acide gynocardique » ont sur les bactéries acido-résistantes une action nocive cent fois supérieure à celle du phénol. *In vitro*, ces sels ont sur l'accroissement du bacille tuberculeux un effet inhibiteur qui se manifeste déjà à des dilutions au millionième ; et, d'après Rogers, un contact prolongé de leurs dilutions au cent-millième, à la température du corps, tue les bacilles de Koch et de Hansen.

Et c'est bien nettement une action spécifique, car, d'une part, les mêmes sels sont sans effet sur les autres bactéries, et, d'autre part, les sels d'autres acides gras ne tuent pas les bactéries acido-résistantes.

On conçoit dès lors que le « gynocardate de sodium » donne, en injections, de bons résultats, ainsi qu'il résulte bien des nombreuses observations faites en 1917 par Léonard Rogers, qui a pratiqué à la fois des injections hypodermiques et des injections intra-veineuses.

Exactement, Rogers préparait deux gynocardates : le « gynocardate de sodium A », et le « gynocardate de sodium S ».

Pour la préparation du gynocardate A, l'huile est saponifiée à chaud, en présence de 4 parties d'eau, le tout additionné d'un cinquième de soude caustique. Les acides gras, qui se solidifient à la température du laboratoire, sont mis en liberté par l'acide sulfurique ; puis on les dessèche et les dissout dans l'alcool. La solution étant refroidie au réfrigérant, les acides les moins solubles, et c'est surtout l'acide chaulmoogrique, se séparent en cristallisant. On ajoute à cette première cristallisation les produits des cristallisations suivantes, de façon à avoir un ensemble qui fonde à 48°. Sa combinaison avec la soude est le « gynocardate A », qu'on emploie en solution à 3 p. 100, avec, en outre, 0,5 p. 100 de phénol, et, en vue d'éviter le grumelage, 0,5 p. 100 de citrate de sodium.

La préparation du « gynocardate S » est analogue à la précédente, sauf que les acides employés ne sont

plus seulement les acides cristallisés, mais la totalité des acides de l'huile.

Aux Philippines, le Comité de Recherches a rejeté l'emploi de ce gynocardate S, qu'il a trouvé trop irritant, et il l'a remplacé par un « gynocardate de sodium D », qui en diffère en ce que les acides gras ont été purifiés par distillation dans le vide, ce qui a éliminé les substances irritantes.

Ajoutons — quoique cet autre remède sorte des limites de notre étude, exclusivement consacrée aux huiles de chaulmoogra, et non au traitement de la lèpre ou de la tuberculose — que, d'après le Comité des Philippines, le « morrhuate de sodium », qui est le savon contenant tous les acides gras de l'huile de foie de morue, et qui donne de bons résultats dans le traitement de la tuberculose, en a donné aussi d'excellents dans le traitement de la lèpre, en injections intra-veineuses d'une solution à 3 p. 100. Et pourtant, *in vitro*, ce morrhuate, contrairement à ce que nous avons dit pour le gynocardate, serait inactif.

Troisième forme d'utilisation des huiles de chaulmoogra en injections : c'est, comme pour l'huile de foie de morue, celle d'éthers, qui peuvent être des éthers éthylique, propylique, butylique ou amylique.

Etudiés par Power et Gornall en 1904, ces éthers peuvent être obtenus par la méthode que proposaient alors ces chimistes. Les acides gras de l'huile sont d'abord isolés par saponification, puis dissous dans l'alcool correspondant à l'éther qu'on veut obtenir, et on fait passer pendant deux heures dans la solution

un courant d'acide chlorhydrique. Pour préparer l'éther méthylique de l'acide chaulmoogrique, Power et Gornall dissolvent 15 grammes d'acide chaulmoogrique dans 30 grammes d'alcool méthylique.

Perkins, aux Philippines, préfère aujourd'hui (39) traiter directement l'huile par l'alcool (10 litres, par exemple, d'huile de chaulmoogra et 5 litres d'alcool éthylique à 95°). Ce mélange est maintenu à l'ébullition par un courant extérieur de vapeur d'eau, en présence d'acide sulfurique, pendant quarante-huit heures. Perkins est d'avis que l'acide sulfurique, en la circonstance, est supérieur, comme catalyseur, à l'acide chlorhydrique. L'opération terminée, on distille.

En France, M. Pomaret semble avoir été le premier à préparer de ces éthers. Dès 1922, il organisait, au Laboratoire de la Faculté, à l'Hôpital Saint-Louis, la fabrication d'éthers éthyl-chaulmoogriques suivant la technique Hollman-Dean ; puis, ultérieurement, il préparait un éther éthyl-morrhuique, et enfin un éther mixte chaulmoogro-morrhuique dont MM. Pernet et Minvielle ont fait en 1924 (43) l'application clinique chez des tuberculeux, dans le service du docteur Lion, à l'Hôpital de la Pitié.

Au Cambodge, en 1924, MM. Alexis et Menaut ont obtenu, en partant directement des graines de krabao (*Hydnocarpus anthelminthica*), un produit analogue, qu'ils désignent sous les noms de « krabaoate d'éthyle » ou « éther éthylique des glycérides du krabao ».

MM. Alexis et Menaut, qui, au Cambodge, ne disposaient pas de l'installation voulue pour extraire des

graines par les dissolvants les quantités nécessaires d'huile de krabao, ont eu, en effet, recours à la saponification directe, par la soude en solution alcoolique, des amandes légèrement torréfiées et finement pilées au mortier. La solution alcoolique de savon obtenue était diluée, filtrée, puis, de nouveau, concentrée par distillation et additionnée d'eau. Une seconde distillation fractionnée avait pour but de récupérer de cette solution hydro-alcoolique le maximum possible d'alcool et d'aboutir finalement à une solution aqueuse de savon. Par acidification franche, au moyen d'acide chlorhydrique, de cette solution aqueuse, les acides sont alors mis en liberté ; et le gâteau solide qu'ils forment après refroidissement est recueilli, épuré, séché, puis dissous dans l'alcool à 95° et éthylisé en présence d'acide chlorhydrique.

Le produit ainsi préparé est donc analogue à celui que nous avons déjà cité sous le nom d'« antiléprol », et que fabriquait dès 1911 la firme Bæyer. Sont de même constituées par des mélanges d'éthers éthyliques de tous les acides gras des huiles de chaulmoogra ces autres spécialités injectables qui sont le « moogrol » de Burroughs et Welcome, le « gynol » de la maison Dausse, l'« hyrganol » de la maison Poulenc.

De ces éthers éthyliques, iodés ou non, ont été aussi fabriqués au Laboratoire par MM. Bloch et Bouvelot.

Dans tous ces cas, la matière première traitée est l'huile, extraite au préalable des graines, et non la graine même, comme dans la méthode employée par MM. Alexis et Menaut.

Par la méthode Perkins, le rendement théorique d'éthers éthyliques est de 1 kgr. 05 pour 1 kilogramme d'huile. En fait, on obtient 90 à 95 kilogrammes d'éthers pour 100 kilogrammes d'huile.

Ces éthers se présentent ordinairement sous la forme de liquides colorés, de teinte acajou plus ou moins foncé, d'odeur vive et pénétrante.

Distillés dans le vide, ils passent totalement incolores, mais, d'après Pereiras Horta (38), cette opération en diminuerait l'activité thérapeutique, sans doute par suite de la disparition des éthers les plus volatils ; et c'est sans doute pourquoi certains praticiens conseillent l'usage des éthers totaux non distillés.

En tout cas, un lavage est toujours utile. L'éther même distillé contient des impuretés qui, à l'injection, causent une certaine irritation. Il est donc bon d'y faire passer pendant deux heures un courant de vapeur d'eau qui, en le brassant, le débarrasse de ses principes irritants. Après élimination de l'eau ainsi introduite et filtration, l'éther, bien clair et incolore, doit être versé dans de petites bouteilles faiblement bouchées avec un bouchon de liège, et qu'on chauffe à 105°. Le bouchon est ensuite enfoncé et paraffiné ; et l'éther est ainsi conservé jusqu'à l'emploi.

Nous avons dit que MM. Bloch et Bouvelot ont ajouté de l'iode à ces éthers. Aux Hawaï, Dean et Mac-Donald, en 1920, les ont employés dans les mêmes conditions, avec addition de 2 p. 100 d'iode.

En 1921, Muir (35) recommande, pour injections

intra-veineuses, le mélange suivant, qui a été essayé aux Philippines :

| | |
|---|---|
| Ether éthylique de l'huile d'*Hydnocarpus Wightiana* | 1 cmc. |
| Créosote deux fois distillée | 1 — |
| Camphre | 1 gr. |
| Huile d'olive | 2 cmc. 5 |

Dans les essais faits à Honolulu par Hollmann et Dean, 50 p. 100 des malades traités par l'éther éthylique de l'huile de chaulmoogra purent être rendus libres sur parole après moins d'un an de traitement. Sur le nombre, une très faible proportion présenta des rechutes, soit 7 à 8 p. 100, puisque, en quatre ans, sur une population d'environ six cents malades, on pouvait compter cent soixante-neuf libérés paraissant guéris cliniquement et bactériologiquement. Il y avait eu, en plus, vingt-quatre guérisons éphémères, suivies de récidives, dont six étaient guéries définitivement, semblait-il, en 1922.

En 1924, à la Société de Médecine et d'Hygiène coloniales de Marseille, MM. L. Payan, Henry G. S. Morin et Mlle Certonciny ont rendu compte des observations par eux faites à l'Hôpital de la Conception sur deux lépreuses authentiques qui ont été traitées par ces mêmes éthers éthyliques.

Les éthers employés ont été préparés par les auteurs eux-mêmes d'après le procédé Boulay, qui, disent-ils, « est extrêmement élégant et pratique pour obtenir

avec le minimum de matériel et dans n'importe quel poste ou pharmacie de brousse, des éthers éthyliques de chaulmoogra ».

Le produit stérilisé par la chaleur humide à 120° à l'autoclave était placé en ampoules scellées et injecté aux malades par voie intra-musculaire, tout d'abord, puis même par voie sous-cutanée simple, dans la région de la fesse, à raison de 1, puis 2 et rapidement 5 centimètres cubes, deux fois par semaine. Chaque malade a reçu une trentaine d'injections. Le traitement a été bien supporté, quoique les patientes n'eussent certainement pas un excès d'endurance.

Pour l'une des malades, atteinte depuis huit ans, et chez qui le bacille de Hansen foisonnait au niveau des lésions, on a obtenu rapidement « une amélioration nette de l'état général, la cicatrisation de toutes les altérations, l'assèchement de la rhinite et l'affaissement de tous les tubercules et infiltrations en nappes, la modification de la couleur de la peau, qui a tout au plus l'aspect cicatriciel banal, enfin le retour des règles, absentes depuis six mois ».

La seconde malade, qui était la sœur de la précédente, a suivi beaucoup moins docilement et moins régulièrement le traitement ; il y a eu cependant amélioration notable.

Et les auteurs croient donc pouvoir conclure de ce qui n'a été qu'un début de traitement que l'injection des éthers éthyliques est un remède réellement efficace qui a « arrêté l'évolution de la maladie, amélioré l'état général et même fait régresser la plupart des

lésions jeunes ». Ils ajoutent : « Transformer une lèpre tubéreuse évolutive en une lèpre torpide, tel est le résultat pour l'individu ; et faire d'un sujet très contagieux un malade moins directement dangereux pour son entourage, voilà le bénéfice collectif et social. »

Cette communication à la Société de Médecine et d'Hygiène coloniales de Marseille fut, pour quelques membres présents, l'occasion de faire remarquer qu'il est parfois, dans cette méthode de traitement, des cas d'intolérance. M. Fraissinet, qui a traité par l'hyrganol de Poulenc deux lépreux, a obtenu des résultats rapides avec l'un, tandis que le second — qui supporta fort bien l'ingestion de l'huile à la dose de 150 gouttes par jour — réagit au contraire de telle façon aux injections qu'elles durent être cessées. Mais peut-être alors, d'après M. Bassères, y aurait-il lieu de tenter la désensibilisation par la méthode de Besredka.

Ces quelques exceptions possibles — comme toujours — ne diminuent, en tout cas, en rien l'intérêt général d'un mode de traitement qui a donné également toutes satisfactions, au Cambodge, à MM. Alexis et Menaut.

Nous savons comment ces praticiens ont préparé leurs huiles éthyliques de krabao.

Ces éthers ont été, ordinairement, administrés tous les deux jours, en injections sous-cutanées, à raison de 2 centimètres cubes. Les 16 premiers centimètres cubes ont toujours eu comme effet, chez tous les malades, d'améliorer considérablement leur état général. La lassitude inhérente à l'état lépreux a disparu ; l'appétit

et le sommeil sont redevenus normaux ; le poids du malade s'est accru parfois très vite.

Avant que la dose de 60 centimètres cubes ait été atteinte, tous les maux perforants, plantaires ou palmaires, ont été comblés, et les ulcérations cicatrisées.

A cette dose, les facies léonins sont complètement modifiés. Les tubercules ont disparu ou sont, sauf de rares exceptions, en voie d'affaissement. Deux steppages ont été améliorés, dont l'un, d'après le terme même du praticien, le docteur Fabry, de la circonscription médicale de Kompong-Cham, « extraordinairement ».

L'action peut être très rapide. Le docteur Marque la constate dès la deuxième injection.

Une preuve de l'activité spécifique du médicament est la réaction de réactivation qui peut se produire, soit au début du traitement, soit surtout à la reprise, s'il y a eu interruption de ce traitement. C'est là un phénomène bien connu des léprologues ; et MM. Alexis et Menaut citent cette remarque de L. Rogers : « Les réactions peuvent être marquées par l'apparition de nouvelles lésions, tout à fait comme au cours des types les plus aigus de lèpre ; mais il faut noter que peu de bacilles acido-résistants sont rencontrés dans ces nouvelles lésions. Elles sont probablement provoquées par les réactions dues à de petits amas de bacilles dans les tissus, qui n'ont pas encore produit de lésions visibles, mais deviennent apparents à cause de la réaction inflammatoire. Elles ont pour résultat de détruire ce qui

serait devenu le siège de nouvelles lésions actives fourmillant de bacilles. »

Les huiles éthyliques de krabao avec lesquelles les expériences ont été faites, d'après les indications de MM. Alexis et Menaut, ont été des huiles neutres et des huiles contenant jusqu'à 6,5 p. 100 d'acides gras libres. Il a semblé que les huiles préférables étaient les huiles neutres ou les huiles à teneur en acides gras ne dépassant pas 1,7 p. 100. Avec des huiles riches en acides gras libres on arrive très vite à saturer un organisme. Alors apparaissent des réactions fébriles à 38° et 39°, pouvant s'accompagner d'inappétence et d'une odeur de krabao dans les urines et dans l'haleine.

Lorsque ces réactions fébriles intenses se produisent, MM. Alexis et Menaut recommandent de suspendre le traitement, car le malade ne retire plus aucun bénéfice des nouvelles doses injectées.

Mais la conclusion générale qui découle de ces essais faits au Cambodge, comme de ceux faits aux Hawaï, aux Philippines, etc., c'est que ces éthers éthylique, méthylique, etc., tout comme les sels de sodium, facilement décomposables dans l'organisme, agissent aussi activement que les acides libres, et plus aisément et plus rapidement que l'huile, qui est beaucoup plus difficilement absorbable. En fait, aux Philippines, le Comité, qui a employé les uns et les autres en injections intra-musculaires, a toujours obtenu de bien meilleurs résultats avec les éthers et avec les gynocardates, et même avec l'émulsion, que par l'emploi de l'huile ou bien du mélange de Mercado.

Et le Comité est même, en particulier, tellement convaincu de l'efficacité des éthers éthyliques qu'il faisait préparer, en 1922, au « Bureau of Science » de Manille, 200 litres, soit 40.000 doses, de ces éthers par mois.

Rappelons qu'il y a lieu, encore, de tenir grand compte des origines de l'huile employée. Sir Rogers, devant la Troisième Conférence Internationale de la Lèpre, disait que : « L'huile d'*Hydnocarpus Wightiana* contient comparativement plus d'acide hydnocarpique actif et moins d'acide chaulmoogrique inactif que celle du *Taraktogenos Kurzii.* » Et MM. Alexis et Menaut ont constaté, au cours de leurs recherches, que les huiles éthyliques de chaulmoogra, préparées par eux dans les mêmes conditions que celles de krabao, « n'ont rien ou presque rien donné ».

Faut-il en conclure, comme sembleraient encore le laisser entrevoir d'autres faits, que l'acide hydnocarpique (dont le pouvoir rotatoire est 68°) est médicalement plus actif que l'acide chaulmoogrique (dont le pouvoir rotatoire est 58°5)?

## CHAPITRE IV

## LE MODE D'ACTION DES HUILES DE CHAULMOOGRA

Comment expliquer l'action des huiles de chaulmoogra, ou, plus exactement, de leurs acides, puisqu'il n'y a décidément aucun doute que, au point de vue thérapeutique, la présence d'un glucoside dans ces huiles est négligeable ?

La théorie de Mercado, qui était déjà, dès 1903, celle de Talwick (60), c'est que les huiles de chaulmoogra provoqueraient dans le sang une augmentation du nombre des globules blancs ; et cette hyperleucocytose accroîtrait le pouvoir bactéricide de l'organisme vis-à-vis du bacille de la lèpre.

L'effet de l'huile, dans cette théorie, serait donc indirect.

Léonard Rogers admet, au contraire, un effet direct, mais qui, selon lui, ne serait nullement le propre des huiles de chaulmoogra. Cet effet serait tout aussi bien produit par l'huile de foie de morue, et, d'une façon générale, par toutes les huiles qui, comme l'huile de soja par exemple, contiennent des acides gras non

saturés. Car ce serait la non-saturation de ces acides qui serait le grand facteur déterminant leur action.

On remarquera tout de suite qu'une telle conclusion est déjà infirmée par les recherches de Walkener et Sweeney, d'après lesquelles ce sont *exclusivement* les acides de la série chaulmoogrique, et non les autres acides, même non saturés, qui détruisent les bactéries acido-résistantes. Et c'est ce qu'a également constaté, entre autres, Otto Schöbl, en 1923, au cours d'intéressantes expériences (59).

Schöbl a cultivé comparativement sur milieux solides le bacille de la tuberculose et d'autres bactéries, staphylocoques, bacille de la fièvre typhoïde et bacille du choléra.

Le milieu solide était la gélose glycérinée à 5 p. 100, à laquelle Schöbl ajoutait l'huile ou le savon. 10 centimètres cubes de la gélose glycérinée étaient versés dans un tube, et additionnés de la quantité voulue d'huile ; puis le tube était maintenu pendant une demi-heure dans l'eau bouillante, en même temps que son contenu était vigoureusement brassé, et il était laissé à refroidir en position inclinée.

Les huiles de chaulmoogra étaient diluées à l'huile d'olive, et les sels de sodium des acides gras étaient dissous dans l'eau. Pour les premières, la culture de contrôle était, ou simplement la gélose glycérinée, ou la gélose additionnée d'huile d'olive. Pour les sels, c'était la gélose additionnée de savon vert.

Schöbl a ainsi comparé, au point de vue des effets produits sur la formation des colonies :

Une huile de *Taraktogenos Kurzii* de l'Inde, aux doses, par tube, de 0 cmc. 1, 0 cmc. 05, 0 cmc. 01, 0 cmc. 005, 0 cmc. 001, 0 cmc. 0005 ;

Une huile de *Taraktogenos Kurzii* du Japon, aux mêmes doses ;

De la paraffine liquide aux mêmes doses ;

De l'huile d'olive aux mêmes doses ;

De l'huile de foie de morue aux mêmes doses ;

Et, aux mêmes doses encore :

Une huile d'*Hydnocarpus Wigthiana* ;

Une huile d'*Hydnocarpus venenata* ;

Une huile d'*Hydnocarpus subfalcata* ;

Une huile d'*Hydnocarpus Alcalæ* ;

Une huile de *Gynocardia odorata* ;

Puis, toujours aux mêmes doses, des solutions à 3 p. 100 de :

Gynocardate de sodium A ;

Gynocardate de sodium S ;

Gynocardate de sodium D ;

Chaulmoograte de sodium ;

Hydnocarpate de sodium ;

Morrhuate de sodium.

Les principales conclusions ont été les suivantes :

L'huile même de chaulmoogra a sur le développement du bacille de la tuberculose un pouvoir d'arrêt

considérable. Il n'y a eu aucune formation de colonies au bout de quatre semaines jusqu'à la dose de 0,005. Aux doses de 0,001 et 0,0005, il y a eu croissance au bout de deux semaines, mais moindre que sur le milieu témoin.

En présence de la paraffine liquide, de l'huile d'olive ou de l'huile de foie de morue, il y a eu croissance aussi bonne que sur le milieu témoin, dès les deux premières semaines.

L'huile de chaulmoogra, la paraffine, l'huile d'olive ont été absolument sans influence sur les bacilles de la fièvre typhoïde et du choléra, ainsi que sur les staphylocoques. Au contraire, l'huile de foie de morue a retardé le développement de la typhoïde et a empêché celui du bacille du choléra et des staphylocoques.

Parmi les huiles de chaulmoogra autres que celle de *Taraktogenos Kurzii*, aucune n'a gêné le développement des bacilles de la typhoïde et du choléra, non plus que celui des staphylocoques.

L'huile d'*Hydnocarpus Wightiana* n'a pas permis la croissance du bacille de la tuberculose au bout de quatre semaines, jusqu'à la dose de 0,001. A la dose de 0,0005, elle l'a retardée pendant les deux premières semaines et l'a laissée s'accomplir pendant les deux semaines suivantes.

L'huile d'*Hydnocarpus venenata* a empêché toute croissance du même bacille pendant quatre semaines jusqu'à la dose de 0,05. Aux doses de 0,01 et 0,005, elle a entravé la croissance pendant deux semaines et l'a permise, tout en la retardant, pendant les deux se-

maines suivantes. Il y a eu croissance, quoique ralentie, dès les deux premières semaines, aux doses de 0,001 et 0,0005.

Mêmes résultats exactement pour l'huile d'*Hydnocarpus falcata.*

L'huile d'*Hydnocarpus Alcalæ*, presque aussi active que celle d'*Hydnocarpus Wightiana*, a empêché tout développement jusqu'à la dose de 0,005. A la dose de 0,001, elle l'a ralenti pendant les deux premières semaines. A la dose de 0,0005, elle a été sans effet.

En présence de l'huile de *Gynocardia odorata*, le développement a été tout à fait le même que sur le milieu témoin.

Aux concentrations de 3 p. 100, d'autre part :

La solution de gynocardate de sodium A a été inhibitrice jusqu'à la dose de 0,01. A la dose de 0,005, elle l'a été pendant deux semaines, mais a été sans effet les semaines suivantes. Elle n'a pas eu d'action aux doses de 0,001 et 0,0005.

L'influence de la solution de gynocardate D a été sensiblement la même. La seule différence a été que, à la dose de 0,005, la croissance a été un peu plus retardée que par le gynocardate A.

La solution de gynocardate S ne diffère, à son tour, de la solution D que par le ralentissement encore plus grand du développement du bacille à la même dose de 0,005.

La solution d'hydnocarpate est inhibitrice aux doses de 0,1 et 0,05. A 0,01, elle arrête pendant deux semaines et permet une croissance ralentie les semaines

suivantes. A 0,005, elle retarde le développement pendant les deux premières semaines et est sans action ensuite. Aux doses plus faibles, elle est sans effet.

Fait inattendu, ou qui, du moins, le serait si la question que nous nous posions à la fin du précédent chapitre ne laissait supposer que l'acide chaulmoogrique pourrait bien avoir une action bactéricide inférieure à celle de l'acide hydnocarpique : la solution de chaulmoograte n'a eu qu'un très faible pouvoir inhibiteur, qui, à 0,1 s'est fait sentir légèrement pendant les deux premières semaines et a cessé ensuite.

Remarquons qu'il y a quelque contradiction entre ces derniers résultats et ceux qu'a obtenus Schöbl avec l'huile d'*Hydnocarpus Alcalæ*. S'il est exact, en effet, comme le prétend Brill — dont nous avons reproduit plus haut les analyses — que cette huile d'*Hydnocarpus Alcalæ* ne contient que de l'acide chaulmoogrique et est totalement dépourvue d'acide hydnocarpique, on conçoit mal que son activité soit si nettement supérieure à celle du chaulmoograte. Il est donc possible que l'énergie bactéricide de l'acide chaulmoogrique, tout en étant sensiblement moindre que celle de l'acide hydnocarpique, ne soit cependant pas aussi faible que l'indiqueraient ces expériences de Schöbl sur le chaulmoograte.

Parmi les autres sels avec lesquels l'auteur a encore expérimenté, le morrhuate de sodium a arrêté la croissance pendant les deux premières semaines, à la dose de 0,1, mais a été sans influence aux doses plus faibles.

Par des expériences ultérieures, Schöbl a, d'ailleurs

établi encore que ce pouvoir inhibiteur qu'exercent sur le bacille de la tuberculose les huiles ou les acides de chaulmoogra n'est pas strictement spécial à ces huiles. Non seulement certaines essences, telles que l'essence de cannelle, le possèdent — ce qui n'est pas surprenant — mais on le constate aussi pour certaines autres huiles grasses, telles que les huiles d'acajou, d'*Aleurites trisperma*, de *Manihot Glaziovii*, de coprah, de maïs, d'arachide, etc. Il est toutefois beaucoup plus faible que pour les huiles de chaulmoogra.

Si on représente, en effet, par 1 le pouvoir inhibiteur (growth-inhibiting value) qui correspond à un « titre » de 0,1, c'est-à-dire à une dose de 0 cmc. 1 pour 10 centimètres cubes de gélose (soit 1 p. 100 de concentration), le pouvoir inhibiteur sera de 20 pour l'huile de *Taraktogenos Kurzii* (qui arrête encore au titre de 0,005), de 100 pour l'huile d'*Hydnocarpus Wightiana* (qui arrête au titre de 0,001), de 20 pour les huiles d'*Hydnocarpus venenata*, *subfalcata*, *Alcalæ*, et 10 seulement pour l'huile d'acajou (*Anacardium occidentale*), puis 1 pour les autres huiles grasses plus haut citées.

En ce qui concerne les huiles essentielles, ce pouvoir sera de 100 pour l'essence de cannelle, 2 pour l'essence de girofle, mais ces essences entravent tout aussi bien le développement des bacilles du choléra et de la typhoïde et celui des staphylocoques. Il s'agit donc, pour ces substances, de phénomènes tout autres que ceux qui nous intéressent à propos des huiles de chaulmoogra.

D'un ordre tout différent également, d'après Schöbl, serait cet autre fait que, à côté des huiles qui, autres que les huiles de chaulmoogra, ont un très léger pouvoir inhibiteur, égal ou inférieur à 1, il en est qui, comme les huiles de ricin et de bancoul, sont, au contraire, pour le bacille des stimulants de croissance.

Ce pouvoir stimulateur, insoupçonnable *a priori* après les observations précédentes, ne serait plus dû, selon Schöbl, aux acides gras, mais aux corps gras eux-mêmes. Ses modalités seraient donc tout autres que celles du pouvoir inhibiteur.

Et de quoi, en définitive, dépend celui-ci ?

Schöbl le recherche à son tour ; et, à cet égard, ses dernières conclusions, basées sur de nouvelles expériences, sont les suivantes :

La non-saturation des huiles de chaulmoogra est incontestablement une condition essentielle des effets de ces huiles, car leur complète saturation par l'iode, ou, mieux, leur forte hydrogénation supprime leur pouvoir inhibiteur.

Pourtant, si l'on remarque aussi que d'autres huiles à acides non saturés, comme les huiles de lin, de maïs, de kapok, etc., qui ont même un indice d'iode plus élevé que les huiles de chaulmoogra, n'ont pas ce pouvoir, si l'on songe aussi que l'huile de coprah, à indice d'iode très bas, a un effet retardateur plus prononcé (pouvoir inhibiteur = 1) que des huiles comme l'huile de kapok, qui a un indice d'iode plus haut, et dont le pouvoir inhibiteur est inférieur à 1, on doit forcément admettre que cette non-saturation, si elle est une con-

dition nécessaire, n'est pas une condition suffisante. Une autre cause principale doit donc intervenir ; et ce ne peut être, semble-t-il, dès lors, que la structure chimique des acides de la série chaulmoogrique, qui est, nous l'avons vu, toute différente de la structure chimique des autres acides gras.

Si, par saturation, l'huile perd ses propriétés, c'est que la constitution de l'anneau est modifiée. Il est à noter, d'autre part, que les acides de la série chaulmoogrique à courte chaîne latérale sont plus actifs que les acides à longue chaîne.

Tous les résultats des études de Schöbl viennent donc finalement à l'appui de la théorie de Walker et Sweeney, qui a aussi l'avantage de faire comprendre pourquoi ce sont les bactéries acido-résistantes qui sont plus spécialement sensibles aux huiles de chaulmoogra, puisque ces bactéries seraient les seules dont les cellules, en raison de leur constitution chimique, d'où résulte leur acido-résistance, chercheraient à utiliser ces substances grasses.

De nombreux travaux ont été publiés sur la composition chimique de ce groupe de bactéries auquel appartiennent le bacille de la tuberculose et celui de la lèpre. On sait que ce fut Ehrlich qui, en 1882, mit en évidence le pouvoir qu'avait le bacille de la tuberculose de résister aux acides après son imprégnation par les couleurs d'aniline ; plus tard, le même caractère fut retrouvé chez des bacilles voisins, et notamment chez le bacille de la lèpre, qui avait été découvert en 1873 par Hansen.

Mais, sur les causes de cette résistance, les opinions les plus diverses ont été émises. Pour Ehrlich, l'acido-résistance était due à l'imperméabilité de la membrane ; pour Bienstock (1886) et Spina (1887), elle est à attribuer aux matières grasses, et c'est aussi l'opinion de Klebs en 1896 et de Koch la même année. Aronson, en 1898, pense qu'une substance cireuse recouvre la surface de la cellule ; Helbing, en 1900, croit à une enveloppe chitineuse, de même que Ruppel. Marmoreck suppose qu'une capsule ciro-graisseuse protège le protoplasma. Grimme, en 1902, admet dans le cytoplasme une substance particulière, qui ne serait toutefois pas une graisse. Pour d'autres auteurs, comme Auclair et Paris, l'acido-résistance est imputable à la totalité des parties constitutives du bacille. Après avoir rappelé toutes ces opinions, et d'autres encore, Goris, en 1920, reprend (23), avec sa précision habituelle de technique, la même étude et conclut que « l'acido-résistance du bacille tuberculeux est due principalement à certaines substances lipoïdes qui l'imprègnent ; et, parmi les substances actives dans ce sens, les acides gras libres, mais surtout les cires, avec l'alcool libre ou provenant de la saponification de cette cire (mykol), sont les agents de cette propriété si particulière de fixation de la matière colorante ».

L'explication de Goris suppose donc bien un rôle important des acides gras dans la formation des substances qui sont la cause de l'acido-résistance.

Ceci admis, et sous la réserve que ces substances *imprègneraient* donc le cytoplasme, et ne seraient pas

localisées dans l'enveloppe ciro-graisseuse que continuent à admettre Walker et Sweeney — mais ceci d'ailleurs a, au point de vue de la théorie générale, très peu d'importance — rien ne s'oppose à ce qu'on se rallie actuellement à l'opinion de ces deux derniers auteurs, d'après qui « les bacilles élaborant les substances grasses cherchent à utiliser les acides chaulmoogriques pour la fabrication de leur capsule graisseuse, mais ces acides gras cycliques contiennent un groupe ou un arrangement atomique qui est toxique pour la cellule bactérienne ».

En d'autres termes, les bactéries acido-résistantes, de par leur composition chimique particulière, ont un besoin d'acides gras qui les amène à absorber les acides de la série chaulmoogrique qui leur sont offerts ; et ces acides, qui contiennent un groupement toxique, détruisent la cellule, alors que, dans les mêmes conditions, les autres bactéries, qui n'ont nul besoin de ces acides et les délaissent, restent indemnes.

# CONCLUSIONS

D'usage immémorial en Asie tropicale, l'huile de chaulmoogra reste, dans le traitement de la lèpre, l'un des meilleurs remèdes dont dispose la thérapeutique moderne pour obtenir, sinon la guérison complète de la maladie, du moins une amélioration très sensible de l'état du malade.

Depuis toutefois le commencement de ce siècle, et, tout particulièrement, depuis une dizaine d'années, les modes d'emploi de l'huile se sont, à tous égards, modifiés.

L'huile de chaulmoogra était autrefois exclusivement utilisée en ingestion ou comme topique. Actuellement, l'absorption par voie buccale, de plus en plus abandonnée, par suite des troubles gastriques qu'elle détermine, et aussi en raison de la lenteur de son action, est remplacée par les injections intra-musculaires ou intra-veineuses.

C'est vers 1900 que furent faites les premières injections hypodermiques, et elles le furent d'abord avec

l'huile seule, puis avec l'huile additionnée d'autres huiles ou d'autres substances, destinées à prévenir ou à atténuer les accidents locaux. Aujourd'hui, où l'on pratique, non seulement des injections hypodermiques ou intra-musculaires, mais aussi intra-veineuses, le produit injecté est, soit l'huile émulsionnée et amenée à l'état de pseudo-solution colloïdale, soit les sels ou les éthers de ses acides gras.

Ces derniers dérivés sont, d'ailleurs, également administrés parfois, mais surtout comme traitement complémentaire, par voie buccale.

L'emploi des solutions de sels ou des éthers des acides gras de la série chaulmoogrique est d'autant plus rationnel que, sans aucun doute, les effets de l'huile sont dus à la constitution très particulière de ces acides, qui sont des acides non saturés, à pouvoir rotatoire dextrogyre élevé.

Cette action bactéricide ne peut, d'ailleurs, s'exercer que sur les bactéries qui, comme le bacille de Hansen, sont acido-résistantes. L'acido-résistance étant due aux substances lipoïdes qui imprègnent la cellule, les bactéries qui offrent ce caractère sont très avides d'acides gras ; mais, tandis que les acides gras végétaux ordinaires sont sans influence nuisible sur le bacille, la décomposition de ces acides spéciaux de la série chaulmoogrique, au contraire, le tue.

Tous les faits précédents sont relatifs aux modes d'emploi et d'action des huiles de chaulmoogra ; c'est surtout sur les diverses origines possibles de ces huiles — point fort important, et peut-être trop négligé dans

les recherches actuelles — que nous avons insisté dans notre travail.

On a cru très longtemps que l'huile de chaulmoogra provenait, et à peu près uniquement, des graines d'une Bixacée, le *Gynocardia odorata*. En réalité, l'huile de *Gynocardia odorata*, dépourvue de tout acide de la série chaulmoogrique, et sans pouvoir rotatoire, n'a aucune des propriétés qui font la valeur de la véritable huile de chaulmoogra ; et, comme l'établissait en 1900 M. Desprez, cette vraie huile de chaulmoogra est donnée par un autre arbre de la même famille, le *Taraktogenos Kurzii*.

Mais, en outre, ce qu'ont bien établi surtout les études botaniques de ces dernières années, nombreuses en somme, sont les autres Bixacées dont les graines peuvent également fournir des huiles analogues, par leur composition générale, à celle du *Taraktogenos*. Et ces graines appartiennent à des espèces des genres *Hydnocarpus*, *Oncoba* et *Carpotroche*.

Les *Hydnocarpus* sont asiatiques et océaniens ; l'*Oncoba echinata* est de l'Ouest-Africain ; le *Carpotroche brasiliensis* est du Brésil. Pour cette dernière espèce, il y aurait lieu de reprendre les anciennes études de Peckolt et de s'assurer si, comme il est vraisemblable, l'« acide carpotrochique » de Peckolt n'est pas un des acides de la série chaulmoogrique.

L'intérêt d'une étude complète de toutes ces huiles, et, en particulier des huiles d'*Hydnocarpus* — dont nous avons donné tous les caractères actuellement connus — c'est déjà que, très souvent, les « huiles de

chaulmoogra » du commerce ne sont pas des huiles du *Taraktogenos Kurzii*, mais proviennent tout aussi bien de certains de ces *Hydnocarpus*. La composition de toutes ces huiles, comme nous avons pu nous en rendre compte, étant assez variable, ainsi peuvent s'expliquer les discordances relevées entre les résultats de divers expérimentateurs qui ont cru opérer avec le même produit.

Une autre utilité encore de la même étude, c'est de nous montrer que, contrairement à ce qu'on pouvait jusqu'ici penser, l'huile proprement dite de chaulmoogra, du *Taraktogenos Kurzii*, la plus anciennement connue et usitée, n'est peut-être pas la plus efficace ; certaines huiles d'*Hydnocarpus*, comme celles de l'*Hydnocarpus Wightiana*, du Sud-Ouest de l'Inde, et de l'*Hydnocarpus anthelminthica*, le *krabao* du Cambodge, seraient, semble-t-il, plus actives.

La cause de cette différence se dégagerait peut-être, et tout au moins en partie, des observations cliniques et bactériologiques rapportées dans ce travail. Les constatations cliniques de Rogers et les expériences *in vitro* de Schöbl, qui cultive le bacille de la tuberculose en présence de divers sels des acides de la série chaulmoogrique, aboutissent à cette conclusion, qui pouvait paraître inattendue, que l'*acide hydnocarpique aurait un pouvoir bactéricide notablement plus élevé que l'acide chaulmoogrique.*

Une telle conclusion devrait influer sur les recherches à venir. Presque toujours, en effet, principalement en France, les essais cliniques ont été faits avec

l'« acide gynocardique », qui est l'ensemble de tous les acides gras d'une huile de chaulmoogra ; il importerait de voir ce que donneraient les sels ou les éthers éthyliques de ces acides séparés, et, en particulier, de l'acide hydnocarpique, comparé à l'acide chaulmoogrique.

Et c'est surtout pour les études chimiothérapiques relatives à la tuberculose qu'une orientation en ce sens offrirait un réel intérêt.

On a sans doute remarqué que nous avons relativement peu parlé, au cours de ce travail, de la tuberculose, dont le bacille est pourtant un acido-résistant, tout comme le bacille de Hansen, et nous avons surtout relevé les observations faites à propos de la lèpre. La raison en est que les plus récentes recherches sur le traitement des tuberculoses par les dérivés des huiles de chaulmoogra semblent avoir laissé quelques déceptions : ces dérivés ont été moins actifs que le morrhuate de sodium.

S'il est vrai cependant que, comme le pense Schôbl, le pouvoir bactéricide de ce morrhuate de sodium sur le bacille de Koch, tout en étant supérieur à celui du chaulmoograte, est inférieur à celui de l'hydnocarpate, de nouvelles expériences cliniques ne seraient pas inutiles avant qu'on pût définitivement conclure que les dérivés des huiles de chaulmoogra ne conviennent pas pour le traitement des tuberculoses. Il importerait, en effet, de rechercher encore si, pour la tuberculose comme pour la lèpre, les sels ou les éthers *de l'acide hydnocarpique seul* ne donneraient pas de meilleurs

résultats que ceux qui ont été obtenus jusqu'ici avec les sels ou les éthers préparés avec l'« acide gynocardique », c'est-à-dire *avec un mélange des acides hydnocarpique et chaulmoogrique.*

Vu : *Le Doyen*,
ROGER.

Vu : *Le Président de Thèse*,
BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :
Paris, le Novembre 1925.
*Le Recteur de l'Académie de Paris*,
P. LAPIE.

# INDEX BIBLIOGRAPHIQUE


1. Agulhon et Frouin. — Etude sur les matières grasses du bacille tuberculeux. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1919.
2. Alexis et Menaut. — Recherches sur le traitement de la lèpre par le Krabao. *Annales de Médecine et de Pharmacie coloniales* ; mai-août 1925.
3. Aparecio. — Traitement de la lèpre par les éthers éthyliques des acides gras de l'huile de chaulmoogra. *III^e Conférence internationale de la Lèpre* ; Strasbourg, 1923.
4. Aronstam. — *The Urologie and cutaneous Review* ; déc. 1922.
5. Baujan. — Prophylaxie et traitement de la lèpre à la Martinique. *Annales de Médecine et de Pharmacie coloniales* ; janvier-avril 1925.
6. Bercovitz. — The hypodermic use of chaulmoogra oil in leprosy. *Jour. of Amer. Med. Assoc.* ; 1917.
7. Bossan E. — La lipase dans la tuberculose pulmonaire. *Soc. de thérapeutique* ; 15 janvier 1925.
8. Brill H. — *Hydnocarpus venenata* : false chaulmoogra. *The Philippine Journ. of Science* ; mars 1916.
9. Brill H. — A chemical investigation of the seeds of *Pangium edule and of Hydnocarpus Alcalae. The Philippine Journal of Science* ; 1917.
10. Brill H. et Williams R. — The use of chaulmoogra oil as a specific for leprosy. *The Philippine Journal of Science* ; juillet 1917.
11. Brocq et Pomaret. — Nouveau produit injectable pour le traitement de la lèpre. *Bull. Soc. Fr. de Dermatologie et Syphiligraphie* ; février 1913.

12. Chatel. — *De la famille des Bixacées.* Thèse Pharm. ; Paris, 1880.
13. Chattopadhyay. — *American Pharm. Journ.* ; 1915.
14. Christy. — *New Commercial Plants* ; 1879.
15. Circulaire du 24 mars 1924 au sujet de la prophylaxie et du traitement de la lèpre. *Annales de Médecine et de Pharmacie coloniales* ; 1924, p. 124.
16. Cohen. — L'huile de chaulmoogra dans le traitement de la tuberculose rénale. *The Urologie and Cutaneous Review* ; déc. 1922.
17. Dean et Wrenschall. — Preparation of Chaulmoogra for the treatment of leprosy. *U. S. Public Health Reports* ; juin 1922.
18. Desprez. — *Etude sur le chaulmoogra.* Thèse Doct. Univ. Paris ; Baillière, 1900.
19. Deycke Pacha et Reschad Bey. — Ein bakterielles Fett als immunisierende Substanz bei der Lepra ; seine theoretische Bedeutung und seine praktische Verwendung. *Deutsche Med. Woch.* ; 1907.
20. Donald Mac et Dean. — The treatment of leprosy. *U. S. Public Health Reports* ; 1920. — *Journ. Am. Med. Assoc.* ; 1921.
21. Egan. — *Chicago Med. Review* ; 1882.
22. Ferrier M. P. — Traitement recalcifiant de la tuberculose et de la lèpre. *Acad. Méd.* ; juillet 1924.
23. Goris A. — Composition chimique du bacille tuberculeux. *Ann. Inst. Pasteur* ; août 1920.
24. Goris et Wallart. — Graines et huile de chaulmoogra. *Bull. Soc. Pharm. Paris* ; avril 1907.
25. Gougerot. — Etat actuel du traitement de la lèpre. *III^e Conf. Internat. du traitement de la lèpre* ; Strasbourg, 1923.
26. Henry M., Morin et Mlle Goulard. — Mode pratique de préparation des éthers éthyliques de l'huile de chaulmoogra. *Soc. de Méd. et d'Hygiène coloniales de Marseille* ; déc. 1924.
27. Hernandez J. — Traitement de la tuberculose par l'huile

de chaulmoogra. *Revista de Hyg. et de Tuberc.* ; Valence, 1918.

28. Hollman et Dean. — *Journ. cutaneous Diseases* ; 37.
29. — *Imperial Institute* (*Bulletin of*) : *Oncoba echinata* Oil ; 1908.
30. Kupffer A. — *Petersburger medizinische Wochenschrift* ; 1904, n° 17.
31. Leuret. — La valeur du gynocardate de soude dans le traitement de la tuberculose. *Journ. de Méd. de Bordeaux* ; déc. 1922.
32. Lukens. — L'huile de chaulmoogra dans le traitement de la laryngite tuberculeuse. *Journ. Amer. Med. Assoc.* ; janvier 1922.
33. Mercado. — *Leprosy in the Philippines and its treatment* ; Manille, 1915.
34. Moss. — *Year-Book of Pharmacy* ; 1879, 523 à 533.
35. Muir. — *Handbook of Leprosy*. Orison Mission Press, Cuttack, India, 1921.
36. Murrell. — *British Med. Journ.* ; nov. 1880.
37. Noel. — Prophylaxie de la lèpre dans les Etablissements français de l'Inde. *Ann. Méd. et Pharm. coloniales* ; janv.-avril 1925.
38. Pareiras Horta. — *Rev. Med. do Brazil* ; févr. 1921.
39. Perkins J. — Manufacture of certains drugs for the treatment of leprosy. *The Philippine Journal of Science* ; juillet 1922.
40. Perkins J. — Chaulmoogra ethyl, propyl, butyl and amyl Esters. *The Philippine Journal of Science* ; juillet 1922.
41. Perkins et Cruz A. — A comparativy analytical study of various oil in the chaulmoogra group. *The Philippine Journal of Science* ; déc. 1923.
42. Parra Ricardo et Santos Jorge. — Une année de traitement de la lèpre par les éthers éthyliques des acides gras de l'huile de chaulmoogra. *III*e *Conf. Intern. de la Lèpre* ; Strasbourg, 1923.
43. Pernet J., Minvielle M. et Pomaret. — Les éthers éthyl-chaulmoogriques et éthyl-morrhuiques dans le trai-

tement de la tuberculose pulmonaire. *Bull. Soc. Méd. des Hôpit. de Paris* ; n° 1, t. XLIX.

44. Peckolt. — *Bericht. der Deutsch. Pharm. Gesellschaft* ; 1899.

45. Pomaret. — Etat actuel du traitement des tuberculoses par les chimiothérapies anti-lépreuses. *Le Progrès médical* ; 18 avril 1925.

Power et Gornall. — The Constituents of chaulmoogra seeds. *Journ. of Chem. Soc.* ; 1904 (85), pp. 838 à 851.

47. Power et Barrowclif. — The constituents of the seeds *Hydnocarpus. Journ. of Chem. Soc.* ; 1905 (87).

48. Power et Barrowclif. — The constituents of the seeds of *Gynocardia odorata. Journ. of Chem. Soc.* ; 1905 (87).

49. Power et Lees. — Gynocardia, a new cyanogenic Glucosid. *Journ. of Chem. Soc.* ; 1905 (88).

50. Rabello et I. Vernet. — Note sur le traitement de la lèpre. *III^e Confér. Intern. de la lèpre* ; Strasbourg, 1923.

51. Ramond et Ravaud. — Les bacilles pseudo-tuberculeux. *Le Progrès Médical* ; 1900, p. 429.

52. Robineau M. — Essai de traitement de la lèpre effectué à la Léproserie de Yedjang (Cameroun). *III^e Confér. Intern. de la lèpre* ; Strasbourg, 1923.

54. Rock. — *U. S. Dept. Agric. Weekly News Letter* ; 1921. — *The National Geog. Mag.* ; 1922.

55. Rogers L. — Notes diverses in : *Ind. Journ. Med. Research* ; 1917, 1919 (numéro spécial) et 1920 ; *British Med. Journal*, févr. 1919 ; *The Lancet*, 1921 ; *Ind. Med. Gazette*, 1918, 1919 et 1920.

56. Bouillard. — Chaulmoogrates et morrhuates de soude ; leur emploi dans la lèpre et la tuberculose. *Presse médicale* ; 22 nov. 1924.

57. Roux L. — *Huile de chaulmoogra et acide gynocardique* Thèse Méd. Paris ; 1890.

58. Schindelmeiser. — Das Ginocardinol. *Berichte der deutsch. bot. Gesellschaft* ; 1904.

39. Schobl Otto. — Chematheurapeutic Experiments with Chaulmoogra and allied Preparations. *The Philippine*

*Journal of Science* ; déc. 1923, janvier 1924, avril 1924 et août 1924.

60. Talwick. — *Petersburger medizinische Wochenschrift* ; 1903, nos 46 et 47.

61. Tourtouris-Bey. — *Ann. de Dermat. et Syphilig.* ; 1899, et *Presse médicale* ; 1899, n° 58, p. 27.

62. Unna. — Der Fettgehalt der Lepra und Tuberkelbazillen. *Deutsch. Med.* ; 1896.

63. Vahram. — *Progrès médical* ; 1916.

64. Walker et Sweeney. — The Chemotherapeutic of the chaulmoogra acid series and other fatty acids in leprosy and tuberculosis. *Journ. Infect. Diseases* ; mars 1920.

**Addition.** — L'impression de ce travail était terminée quand a paru dans les C. R. *de l'Académie des Sciences* du 21 décembre 1925, une note de M. Em. André (*Contribution à l'étude des huiles du groupe chaulmoogrique*), que nous ne pouvons que mentionner. On y trouvera notamment quelques caractéristiques, jusqu'ici non indiquées, des huiles *d'Asteriastigma macrocarpa* et de *Carpotroche brasiliensis*. La dernière de ces huiles à pour pouvoir rotatoire + 53°40, ce qui confirme les suppositions faites page 41.

ORLÉANS. — IMP. H. TESSIER — 1-1926.